

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
7 septembre 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/64632 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 205/04, 205/06,  
403/10, 403/04, 409/14, 403/14, 409/06, 401/12, 409/12,  
401/06, 403/06, A61K 31/397, A61P 25/00

Ignny (FR). MYERS, Michael; 3, allée du Prieuré, F-78860  
Saint Nom la Bretèche (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/00600

(74) Mandataire : MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A.,  
Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165  
Antony Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international : 1 mars 2001 (01.03.2001)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/02775 3 mars 2000 (03.03.2000) FR

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, av-  
enue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

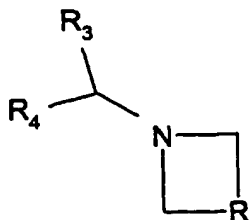
(72) Inventeurs: ACHARD, Daniel; 26, rue Adrien Tessier,  
F-94320 Thiais (FR). BOUCHARD, Hervé; 7, allée de la  
Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOUQUEREL, Jean; 40,  
rue de l'Emancipation, F-93700 Drancy (FR). FILOCHE,  
Bruno; 9, avenue de Ceinture, F-94000 Créteil (FR).  
GRISONI, Serge; 17, rue Babeuf, F-94600 Choisy le Roi  
(FR). HITTINGER, Augustin; 11, rue Galliéni, F-91430

Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: AZETIDINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAIN-  
ING SAME

(54) Titre : DERIVES D'AZETIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTE-  
NANT



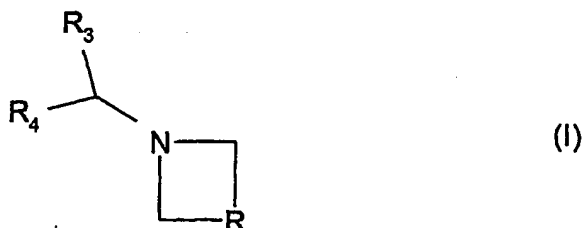
(57) Abstract: The invention concerns a compound of formula (I) wherein R repre-  
sents a CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> radical, C=C(R<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> or C=C(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>alk, their preparation and phar-  
maceutical compositions containing them.

(57) Abrégé : Composé de formule (I) dans laquelle R représente un radical CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,  
C=C(R<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> ou C=C(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>alk, leur préparation et les compositions pharmaceu-  
tiques les contenant.

WO 01/64632 A1

# DERIVES D'AZETIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

La présente invention concerne des dérivés de formule :



5 leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

R représente un radical  $CR_1R_2$ ,  $C=C(R_5)SO_2R_6$  ou  $C=C(R_7)SO_2alk$ ,

soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical

- $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ , - $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ , - $CO-NR_{13}R_{14}$ , - $CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$ ,  
 10 - $CH_2-CO-R_6$ , - $CO-R_6$ , - $CO-cycloalkyle$ , - $SO-R_6$ , - $SO_2-R_6$ , - $C(OH)(R_{12})(R_6)$ ,  
 - $C(OH)(R_6)(alkyle)$ , - $C(=NOalk)R_6$ , - $C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$ ,  
 - $CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ , - $CH_2-C(=NOalk)R_6$ , - $CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ , - $CH(R_6)NHSO_2alk$ ,  
 - $CH(R_6)NHCONHalk$  ou - $CH(R_6)NHCOalk$ ,

soit  $R_1$  représente un radical alkyle,  $NH-R_{15}$ , cyano, - $S-alk-NR_{16}R_{17}$ ,

15 - $CH_2-NR_{18}R_{19}$ , ou - $NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical - $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,

$R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  
 20 - $CO-alk$ , cyano, - $COOH$ , - $COOalk$ , - $CONR_{22}R_{23}$ , - $CO-NH-NR_{24}R_{25}$ ,  
 alkylsulfanyle, alkylsulfinyne, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle,

alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  $-\text{alk}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ ,  $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ ,  $-\text{alk}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

$\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$\text{R}_6$  représente un radical Ar ou Het,

$\text{R}_7$  représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical  $-\text{CSO}$ -phényle,

$\text{R}_8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$\text{R}_9$  représente un radical  $-\text{CO}-\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{alk}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NHR}_{28}$  ou  $-\text{NHCOOalk}$ ,

$\text{R}_{10}$  représente un radical Ar ou Het,

$\text{R}_{11}$  représente un radical  $-\text{SO}_2-\text{alk}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{Ar}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{Het}$ ,

$\text{R}_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,

$\text{R}_{13}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$\text{R}_{14}$  représente un radical Ar, Het,  $-\text{alk}-\text{Ar}$  ou  $-\text{alk}-\text{Het}$ ,

$\text{R}_{15}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle ou  $-\text{alk}-\text{NR}_{29}\text{R}_{30}$ ,

$R_{16}$  et  $R_{17}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{16}$  et  $R_{17}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R_{19}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-\text{SO}_2\text{alk}$ ,  $-\text{CO-NHalk}$  ou  $-\text{COOalk}$ ,

ou bien  $R_{18}$  et  $R_{19}$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$  représente un hétérocycle monocyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 8 chaînons et contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, azote et soufre,

$R_{22}$  et  $R_{23}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{22}$  et  $R_{23}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{24}$  et  $R_{25}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\text{COOalk}$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-\text{alk-O-alk}$ , hydroxyalkyle ou bien  $R_{24}$  et  $R_{25}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont



rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar, -alk-Het, Het, -alk-N(alk)<sub>2</sub>, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,

R<sub>28</sub> représente un radical -CH<sub>2</sub>-alk, benzyle, -SO<sub>2</sub>alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH,

n est égal à 1, 2 ou 3,

R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar ou bien R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

Ar représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, alcóxycarbonyle, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, oxo ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, sauf mention contraire, les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone.

Parmi les radicaux alkyle on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle. Parmi les radicaux alcoxy on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy.

Parmi les radicaux cycloalkyle, on peut citer les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

Les radicaux hétérocycloalkyle sont des radicaux cycloalkyle dont au moins un des atomes de carbone est remplacé par un hétéroatome choisi parmi

azote, soufre et oxygène. Parmi ceux-ci on peut citer les cycles pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle.

Les radicaux hétérocyclényle sont des radicaux cycloalkyle dont au moins un atome de carbone est remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et qui contient au moins une double liaison carbone-carbone ou carbone-azote. Parmi les radicaux hétérocyclényle on peut citer les cycles 1,2,3,4-tétrahydrohydropyridinyle, 3,6-dihydropyridyle, 1,2-dihydropyridyle, 1,4-dihydropyridyle, 1,2,3,6-tétrahydropyridinyle, 1,4,5,6-tétrahydropyrimidinyle, 2-pyrrolinyle, 3-pyrrolinyle, 2-imidazolinyle, 2-pyrazolinyle, 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranylle, et fluorodihydrofuranylle. Les préférés sont les cycles 3,6-dihydropyridyle.

Le terme halogène comprend chlore, fluor, brome et iode.

Parmi les hétérocycles représentant Het, on peut citer les hétérocycles suivants : benzofurylle, benzothiazolylle, benzothiénylle, benzoxazolylle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofurylle, 2,3-dihydrobenzothiénylle, furylle, indolinyle, indolylle, isochromannyle, isoquinolylle, pipéridyle, pyrrolylle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolylle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolylle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolylle, thiazolylle, thiénylle.

Lorsque  $R_3$  et/ou  $R_4$  représentent indépendamment un phényle substitué celui-ci est de préférence mono, di ou trisubstitué.

Lorsque  $R_{16}$  et  $R_{17}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

Lorsque  $R_{18}$  et  $R_{19}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10

chaînon celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

L'hétérocycle formé par  $NR_{20}R_{21}$  est de préférence azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle, pipérazinyle ou imidazolyle.

- 5 Lorsque  $R_{22}$  et  $R_{23}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînon celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

- 10 Lorsque  $R_{24}$  et  $R_{25}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînon celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

- 15 Lorsque  $R_{26}$  et  $R_{27}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînon celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

- 20 Lorsque  $R_{29}$  et  $R_{30}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînon celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

Lorsque  $R_{31}$  et  $R_{32}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînon celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

- 25 De façon préférentielle,

R représente un radical  $CR_1R_2$ ,

soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  ou  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,

soit  $R_1$  représente un radical alkyle et  $R_2$  représente un radical  
5  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,

$R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_{22}R_{23}$ , hydroxyalkyle, ou  $-alk-NR_{24}R_{25}$ ; soit un  
10 hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_{22}R_{23}$ ,  $-alk-NR_{24}R_{25}$  ou hydroxyalkyle,

$R_8$  représente un atome d'hydrogène,

$R_9$  représente un radical  $-CO-NR_{26}R_{27}$ ,  $-COOalk$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NH-CO-NH-alk$ ,  
15  $-CH_2-NHR_{28}$  ou  $-NHCOOalk$ ,

$R_{10}$  représente un radical Ar ou Het,

$R_{11}$  représente un radical  $-SO_2-alk$ ,  $-SO_2-Ar$ ,  $-SO_2-Het$ ,

$R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,

$R_{22}$  et  $R_{23}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un  
20 radical alkyle ou bien  $R_{22}$  et  $R_{23}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{24}$  et  $R_{25}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, hydroxyalkyle ou bien  $R_{24}$  et  $R_{25}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, -CO-NH<sub>2</sub>,

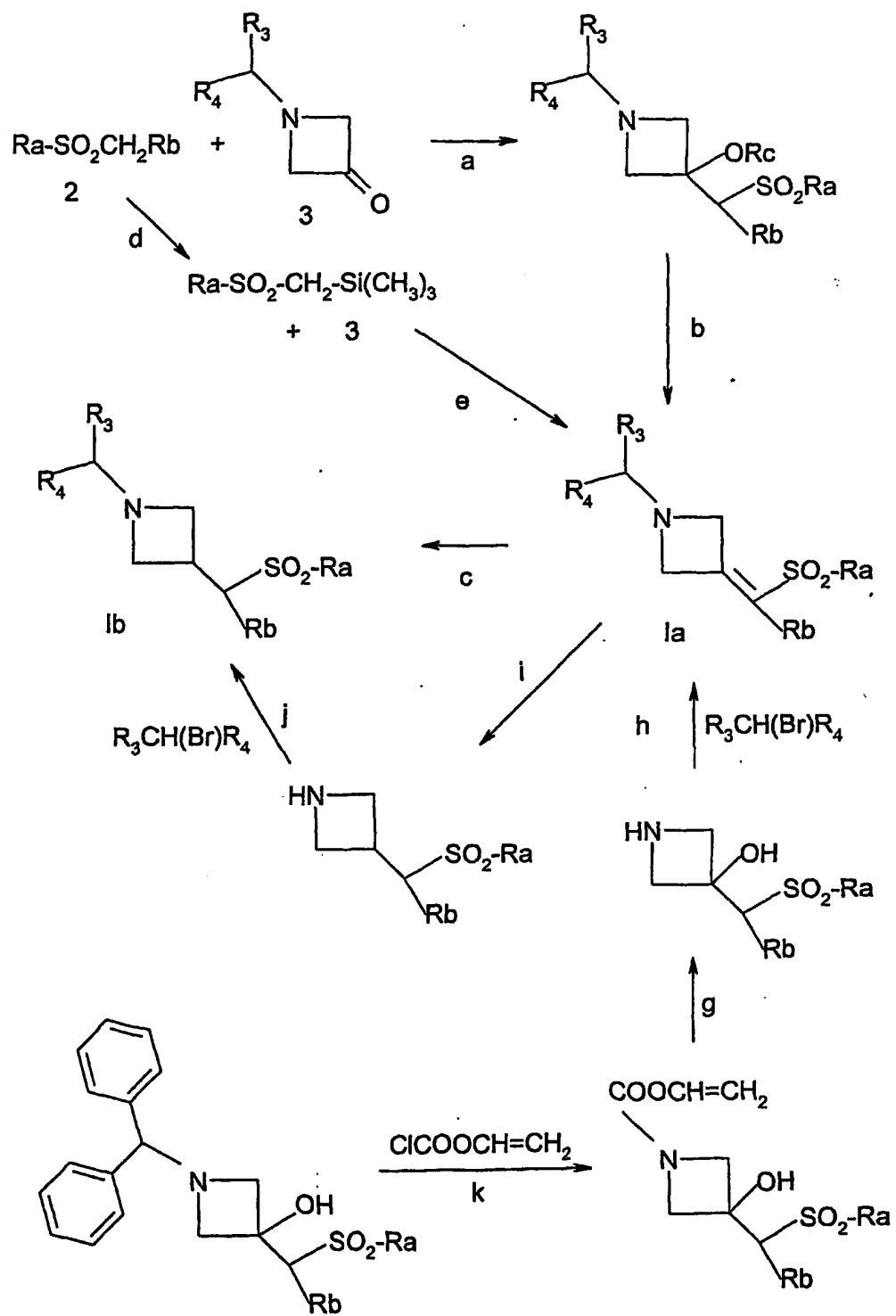
Ar représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, alkylsulfonyl, hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, hydroxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

Het représente un cycle benzofuryl, benzothiazolyl, benzothiényl, benzoxazolyl, furyl, isoquinolyl, pyrrolyl, pyridyl, quinolyl, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyl, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyl, thiazolyl ou thiényl.

Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme d'énantiomères et de diastéréoisomères. Ces isomères optiques et leurs mélanges font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un radical C(R<sub>8</sub>)(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>) dans lequel R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>11</sub> représente un radical -SO<sub>2</sub>-Ar, -SO<sub>2</sub>-Het ou -SO<sub>2</sub>alk et R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het et les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C=C(R<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> ou C=C(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>alk peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

10



dans ces formules, soit Ra représente un radical alkyle, Het ou Ar et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, soit Ra représente un radical Ar ou Het et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué  
5 par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Ar et Het ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Les réactions d et e ne peuvent être utilisées que lorsque Rb est un atome  
10 d'hydrogène.

La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

15 La réaction de déshydratation b s'effectue généralement par toute méthode de déshydratation connue de l'homme de l'art permettant de déshydrater un alcool pour obtenir l'alcène correspondant. De préférence, on prépare le dérivé acétyloxy par action de chlorure d'acétyle, au sein d'un solvant inerte tel que la pyridine, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré  
20 (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C puis on traite avec une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude par exemple), un carbonate de métal alcalin (carbonate de sodium ou de potassium par exemple), une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), la 4-diméthylaminopyridine, le diaza-  
25 1,8-bicyclo[5.4.0]undécène-7, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. L'acétyloxy intermédiaire peut être isolé ou non. L'acétyloxy peut aussi être préparé directement dans le milieu réactionnel de la réaction a.



La réduction c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence de  $\text{NaBH}_4$ , à une température comprise entre 0°C et la

5 température d'ébullition du milieu réactionnel

La réaction d s'effectue par action de chlorure de triméthylsilyle, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence de n-butyllithium, à une température de -70°C.

La réaction e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un

10 éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

La réaction f s'effectue généralement au sein d'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température de 0°C à la

15 température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'hydrolyse g s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (dioxane par exemple), au moyen d'acide chlorhydrique, à une température voisine de 20°C.

Les réactions h et j s'effectuent de préférence au sein d'un solvant inerte tel

20 que l'acétonitrile, en présence d'une base tel qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction i s'effectue sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que le palladium ou l'un de ses dérivés, au sein d'un solvant

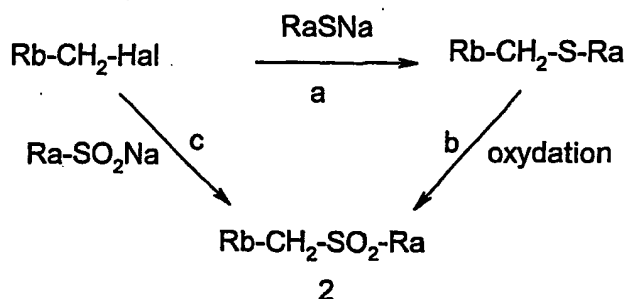
25 inerte tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 15°C et 60°C.

La réaction k s'effectue au sein d'un solvant inert tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

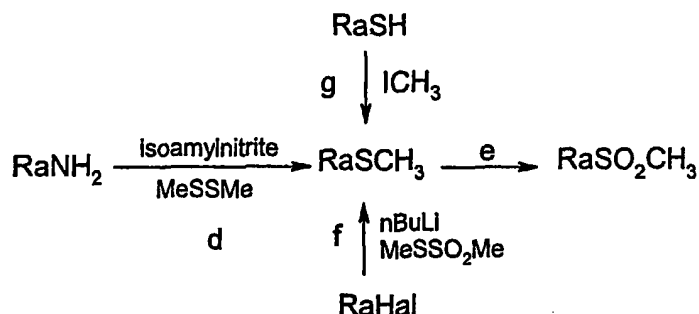
Les dérivés  $R_3CH(Br)R_4$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933). Généralement, on brome l'alcool correspondant  $R_3CHOHR_4$  au moyen d'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

10 Les alcools correspondants  $R_3CHOHR_4$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par PLASZ A.C. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 527 (1972).

Les intermédiaires de formule 2 peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. Notamment, on opère  
15 selon les schémas réactionnels suivants :



14



dans ces formules Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, chlore, brome ou iode, Ra et Rb ont les mêmes significations que précédemment mentionnées pour le dérivé 2.

- 5 La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou un alcool aliphatique 1-4C, à une température comprise entre 20°C et 30°C.

Les réactions b et e s'effectuent par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles

10 décrites par M. HUDLICKY, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide

15 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température

20 comprise entre 0 et 25°C. On peut utiliser également le peroxyde d'hydrogène, éventuellement en présence d'un oxyde métallique (tungstate de sodium) ou un periodate (periodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par

exemple), l'acide acétique, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 60°C. Il est également possible d'opérer au moyen de tertibutylhydroperoxyde en présence de tétraisopropylate de titane au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple)  
5 ou un mélange eau-alcool, à une température voisine de 25°C ou au moyen d'oxone<sup>R</sup> (peroxymonosulfate de potassium), au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), en présence d'eau, d'acide acétique ou d'acide sulfurique, à une température voisine de 20°C.

La réaction c s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un  
10 alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue sous atmosphère inerte (argon), à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

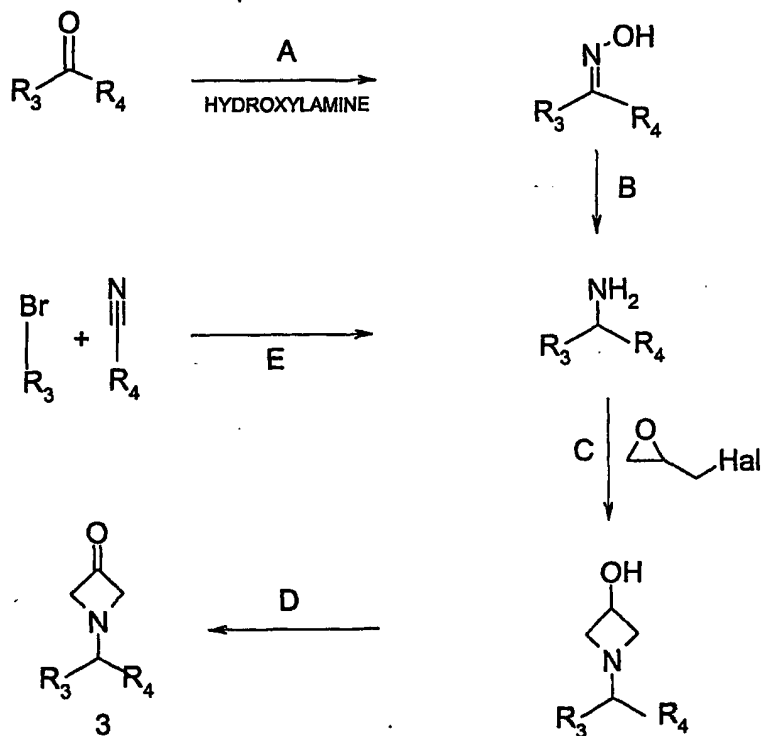
La réaction f s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le  
15 tétrahydrofurane ou un éther aliphatique (éther éthylique par exemple), à une température voisine de -70°C.

La réaction g s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, un éther aliphatique (éther éthylique par exemple) ou un alcool aliphatique 1-4C, en présence d'une base (hydrure de sodium par  
20 exemple), à une température comprise entre 0°C et 60°.

Les dérivés de formule  $Rb-CH_2-Hal$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. En particulier, on halogène le dérivé méthylé ou l'alcool correspondant, au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide  
25 bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température voisine de 20°C ou l N-bromo ou N-chlorosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrachlorométhane, à la

température d'ébullition du milieu réactionnel. Les dérivés méthylés ou les alcools correspondants sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par BRINE G. A. et coll., J. Heterocycl. Chem, 26, 677 (1989) et NAGARATHNAM D., Synthesis, 8, 743 (1992) et dans les  
5 exemples.

Les azétidinones de formule 3 peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par KATRITZKY A.R et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), ou DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) et dans les exemples. On opère généralement selon le schéma réactionnel suivant :



10

dans ces formules  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

Dans l'étape A, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), éventuellement en présence d'un hydroxyde de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 5 Dans l'étape B, la réduction s'effectue généralement, au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofuranne à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- Dans l'étape C, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), en présence  
10 d'hydrogénocarbonate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

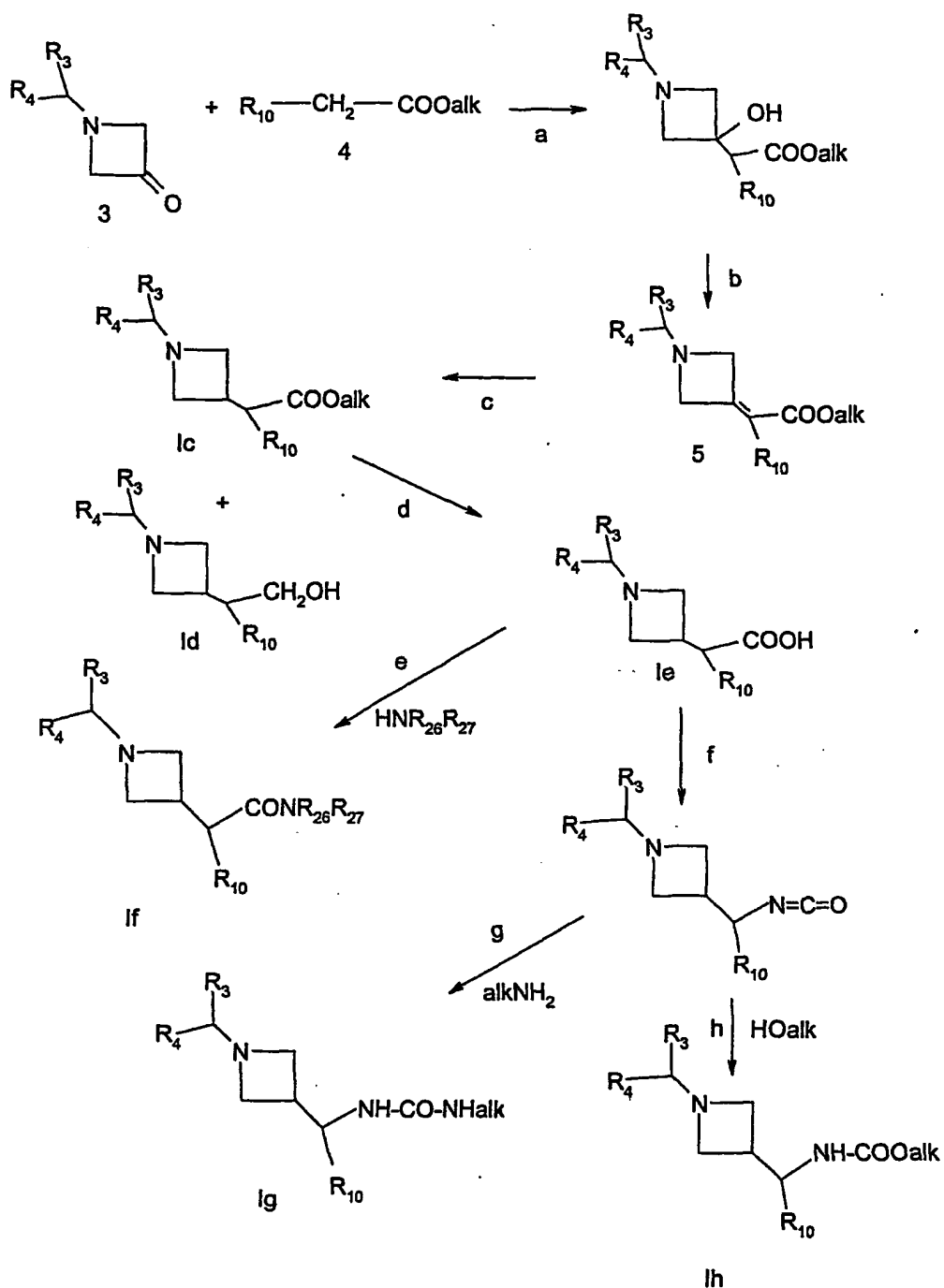
- Dans l'étape D on oxyde de préférence au sein de DMSO, au moyen du complexe trioxyde de soufre-pyridine, à une température voisine de 20°C ou au moyen de diméthylsulfoxyde, en présence de chlorure d'oxalyle et de  
15 triéthylamine, à une température comprise entre -70 et -50°C.

- Dans l'étape E, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu  
20 réactionnel. Après hydrolyse avec un alcool, l'imine intermédiaire est réduite *in situ* par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- Les dérivés  $R_3\text{-CO-R}_4$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J.  
25 Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet.

Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

- 5 Les dérivés  $R_3Br$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BRANDSMA L. et coll., Synth. Comm., 20 (11) 1697 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et coll., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. et coll., Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).
- 10 Les dérivés  $R_4CN$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BOUYSSOU P. et coll., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).
- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_9$  représente un radical  $-CO-NR_{26}R_{27}$ ,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NHCOOalk$  ou  $-NH-CO-NH-alk$  et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het peuvent être
- 20 préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{26}$  et  $\text{R}_{27}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.



Les dérivés de formule 4 sont commercialisés ou peuvent être obtenus par estérification des acides correspondants éventuellement sous une forme activée telle que le chlorure d'acide. Les acides sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir des dérivés méthylés correspondants selon la méthode décrite par JP. HANSEN et coll., J. Heterocycl., 10, 711 (1973).

La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

10 La réaction b s'effectue généralement par toute méthode de déshydratation connue de l'homme de l'art permettant de déshydrater un alcool pour obtenir l'alcène correspondant et notamment les méthodes décrites précédemment.

La réduction c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) tel que le méthanol, un solvant chloré tel que le chloroforme, le dichlorométhane ou un mélange de ces solvants, en présence 15 de NaBH<sub>4</sub>, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant sans toucher au 20 reste de la molécule. On opère de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence d'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

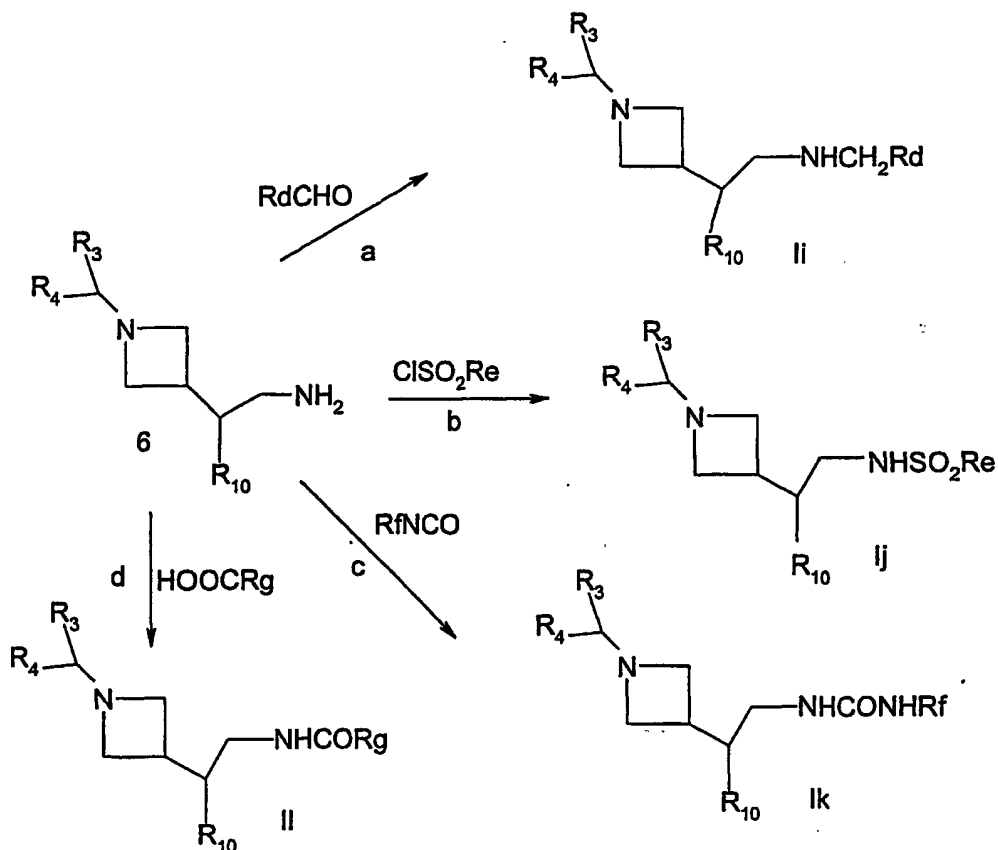
La réaction e s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un 25 carboxamide sans toucher au reste de la molécule. De préférence, lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le

N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise  
5 entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide); on opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base  
10 organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-  
15 terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

La réaction f s'effectue par réarrangement de CURTIUS, en présence de diphénylphosphorazide et de triéthylamine, au sein du toluène, à une température voisine de 50°C.

20 Pour les réactions g et h, on opère directement au sein du milieu réactionnel de l'étape g à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$  pour lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène,  $R_9$  est un radical  
25  $-CH_2-NHR_{28}$  et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $\text{Rd}$  représente un radical alkyle ou phényle,  $\text{Re}$  représente un radical alkyle,  $\text{Rf}$  représente un radical alkyle,  $\text{Rg}$  représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle,  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $n$  est égal à 1, 2, 3.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple) ou le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que  $\text{NaBH}(\text{OCOCH}_3)_3$ , à une température voisine de 20°C.

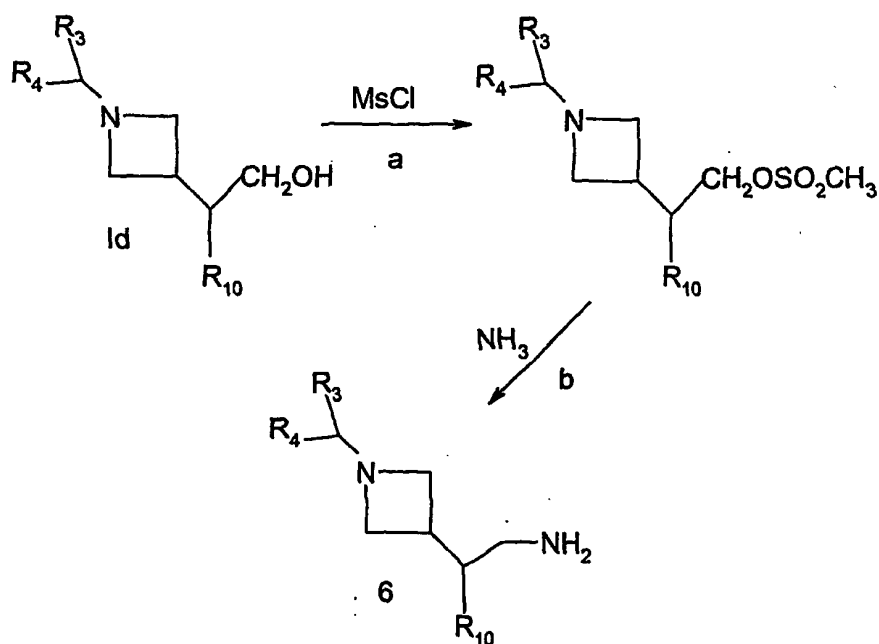
L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple), en présence d'une base organique

telle que la triéthylamine, la diméthylaminopyridine, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

Les dérivés 6 peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

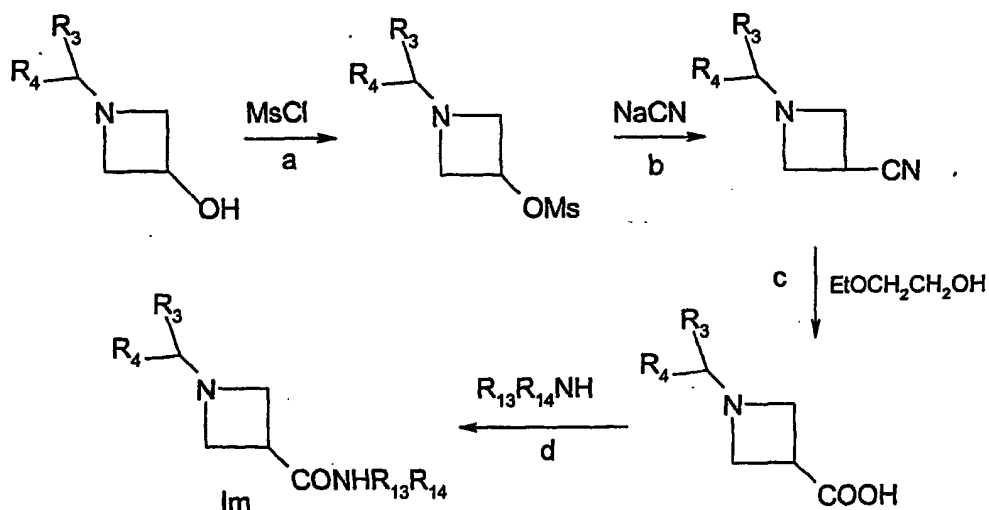


Dans ces formules R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>10</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ms est un radical méthylsulfonyloxy.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence de triéthylamine, à une température comprise entre 10 et 20°C.

L'étape b s'effectue généralement avec de l'ammoniaque liquide dans le  
5 méthanol, en autoclave, à une température voisine de 60°C.

Les composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-CONR_{13}R_{14}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



10 Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ms représente un radical méthylsulfonyloxy et Et représente éthyle.

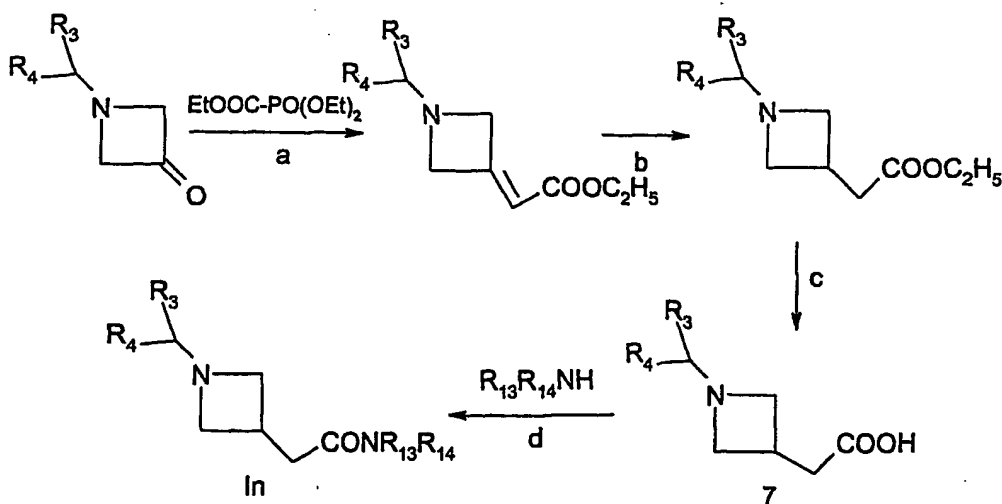
L'étape a s'effectue en présence de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), à une température voisine de  
15 0°C.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un mélange d'eau et de diméthylformamide, à une température comprise entre 30 et 75°C.

L'étape c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un cyané à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. De préférence, on opère au moyen de potasse au sein d'un alcool aliphatique (1-4C) (éthanol par exemple) ou en milieu aqueux, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-CH_2-CONR_{13}R_{14}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Et représente un radical éthyle.

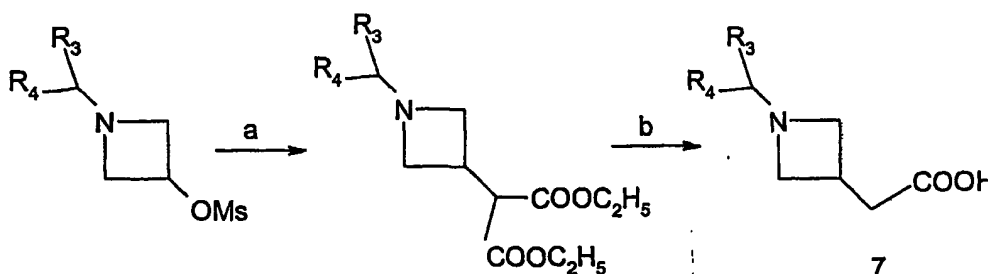
La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inert tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, ou un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b s'effectue généralement au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , au sein de l'éthanol, à une tempéraure voisine de 0°C.

La réaction c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. On opère de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence d'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

Les intermédiaires 7 peuvent également être obtenus par synthèse malonique selon le schéma réactionnel suivant :

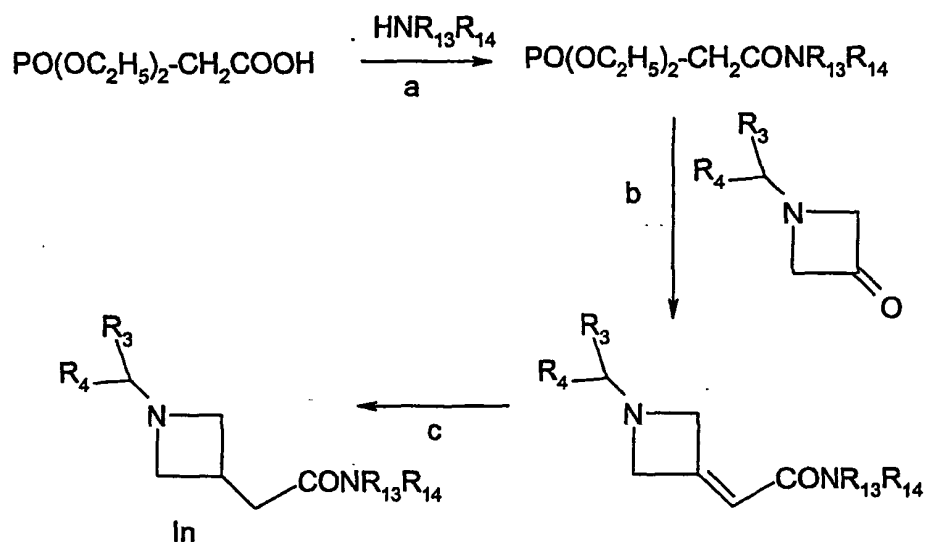


Dans ces formules Ms représente un radical méthylsulfonyloxy,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

La réaction a s'effectue généralement par action de diéthylmalonate, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'éthylate de sodium fraîchement préparé, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 5 La réaction b s'effectue généralement en solution aqueuse d'acide chlorhydrique à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés In peuvent également être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



- 10 Dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

L'étape a s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes

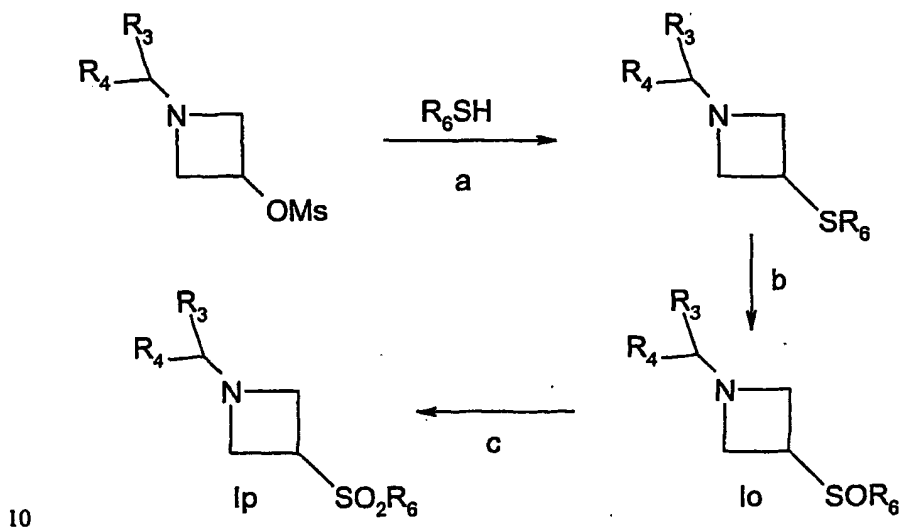
15 préférées décrites précédemment.



L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou le carbonate de potassium à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

- 5 La réduction de l'étape c s'effectue généralement au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , au sein de l'éthanol, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  $-\text{SOR}_6$  ou  $-\text{SO}_2\text{R}_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



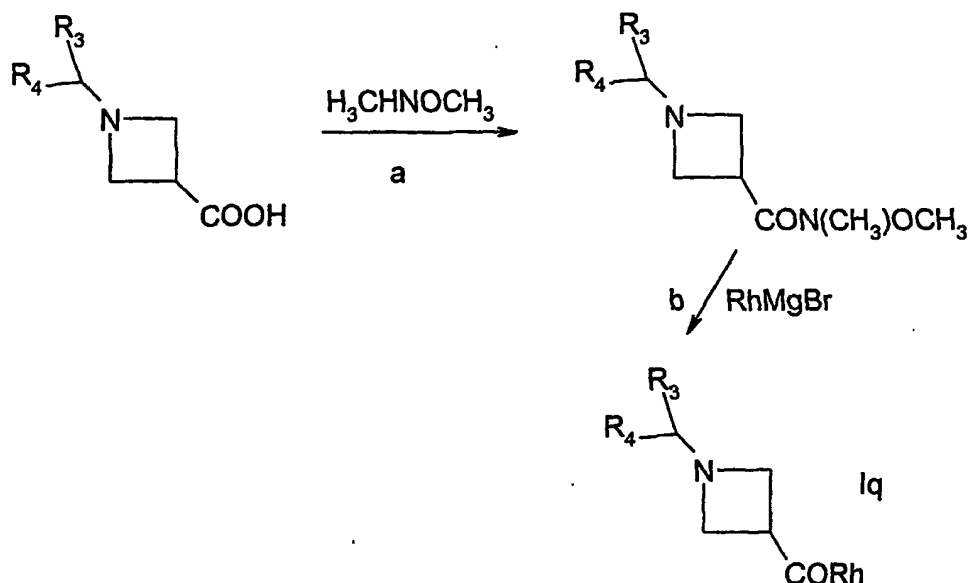
Dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $\text{Ms}$  est un radical méthylsulfonyloxy.

- 15 L'étape a s'effectue généralement dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne en présence d'une base minérale tel que l'hydrure de sodium, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape b s'effectue généralement par toute méthode de l'homme de l'art d'oxydation d'un dérivé soufré comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxyulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 25°C ou bien au moyen d'oxone au sein d'un mélange eau-alcool (méthanol, éthanol).

L'étape c s'effectue généralement par toute méthode de l'homme de l'art d'oxydation d'un dérivé sulfinyle. De préférence, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxyulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou bien au moyen d'oxone au sein d'un mélange eau-alcool (méthanol, éthanol).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-COR_6$ , ou  $-CO$ -cycloalkyle, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



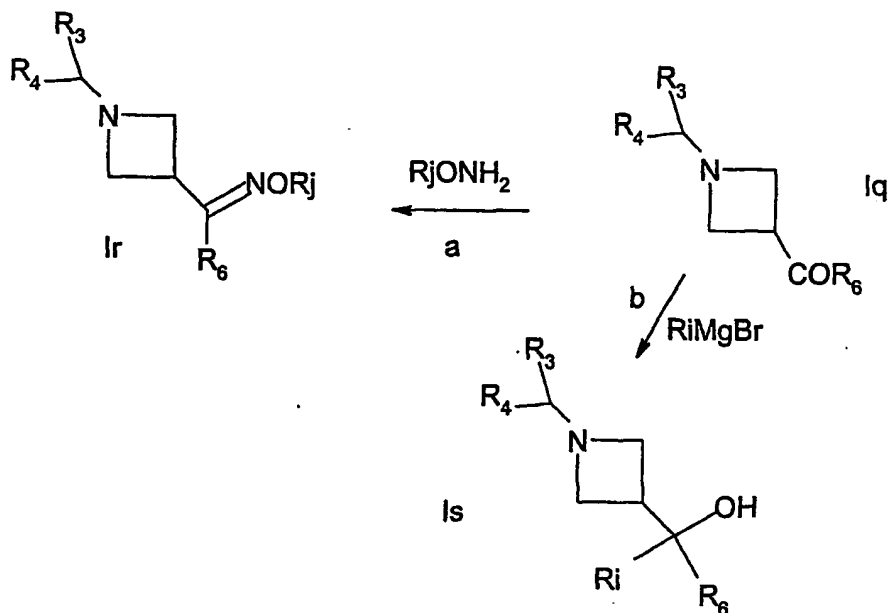
Dans ces formules,  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $Rh$  a les mêmes significations que  $R_6$  ou représente un radical cycloalkyle (3 à 10 atomes de carbone).

L'étape a s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

10 L' étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane, à une température voisine de  $0^\circ C$ . Les organomagnésiens sont préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  
 15  $R_2$  est un radical  $-C(OH)(R_6)(R_{12})$ ,  $-C(OH)(R_6)(alkyle)$ ,

$-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$  ou  $-C(=NOalk)R_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> ont les mêmes significations que dans la  
 5 formule (I), R<sub>i</sub> a les mêmes significations que R<sub>12</sub> ou représente un radical  
 alkyle (1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée) et R<sub>j</sub>  
 représente un radical alkyle (1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou  
 ramifiée) ou  $-CH_2-CH=CH_2$ .

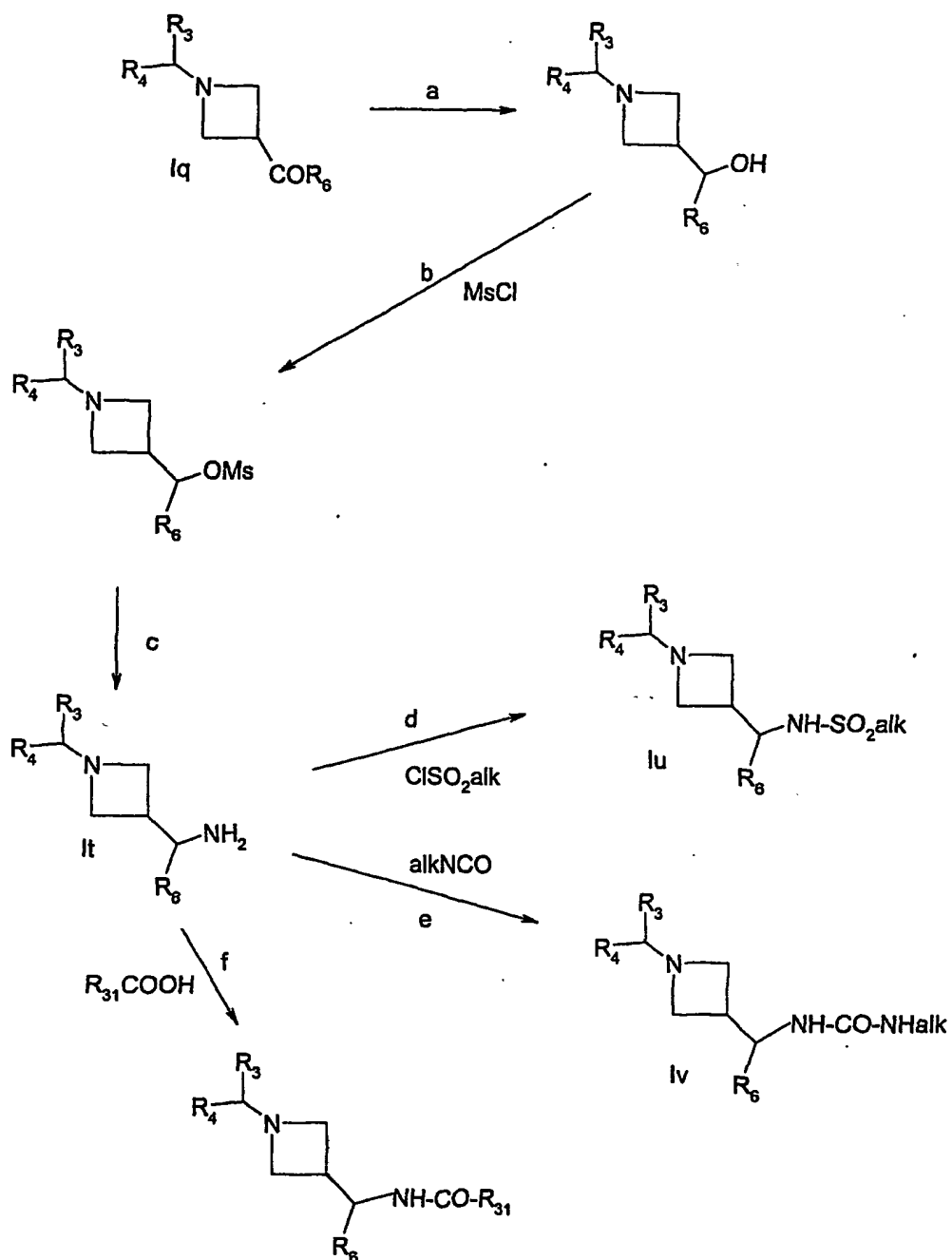
L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool  
 10 aliphatique (éthanol par exemple), en présence d'acétate de sodium, à une  
 température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu  
 réactionnel.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther  
 comme le tétrahydrofurane, à une température voisine de 0°C. Les  
 15 organomagnésiens sont préparés selon les méthodes connues de l'homme  
 de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ , dans lequel  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène,  $-CH(R_6)NHSO_2alk$ ,  $-CH(R_6)NHCONHalk$  ou  $-CH(R_6)NHCOR_{31}$ , peuvent être

5 préparés selon le schéma réactionnel suivant :

33



Dans ces formules R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>31</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, alk représente un radical alkyle.

La réaction a s'effectue généralement au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , au sein de l'éthanol, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

L'étape b s'effectue en présence de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), à une température voisine de  
5  $0^\circ\text{C}$ .

L'étape c s'effectue au moyen d'ammoniaque liquide dans le méthanol, en autoclave à une température voisine de  $60^\circ$ .

L'étape d s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple) ou le tétrahydrofurane, en  
10 présence d'une base organique telle que la triéthylamine, la diméthylaminopyridine, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

L'étape e s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans  
toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées  
15 décrites précédemment.

L'étape f s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloroéthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par  
exemple), à une température comprise entre  $10^\circ\text{C}$  et la température  
20 d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $\text{R}_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_{32}$  est un radical alkyle, Ar ou  $-\text{alk}-\text{Ar}$  peuvent être préparés par action d'un halogénure  $\text{HalR}_{31}$  sur un  
25 composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans

lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base  
5 organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est  
15 un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CO}-R_6$  sur une amine  $\text{HNR}_{31}\text{R}_{32}$  pour laquelle  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple), en présence  
20 d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à une température comprise entre 0°C et 70°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des radicaux alkyle, Ar ou -alk-Ar peuvent  
25 être préparés par action d'un halogénure  $\text{HalR}_{32}$  sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome



d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar.

Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base  
 5 organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar peuvent être préparés par action d'un aldéhyde  $\text{RaCHO}$  pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I)  
 15 pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofurane, à une température  
 20 comprise entre 0°C et 50°C, en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar et  $R_{32}$  est un radical  
 25 alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar peuvent être préparés par action d'un aldéhyde  $\text{RaCHO}$  pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un

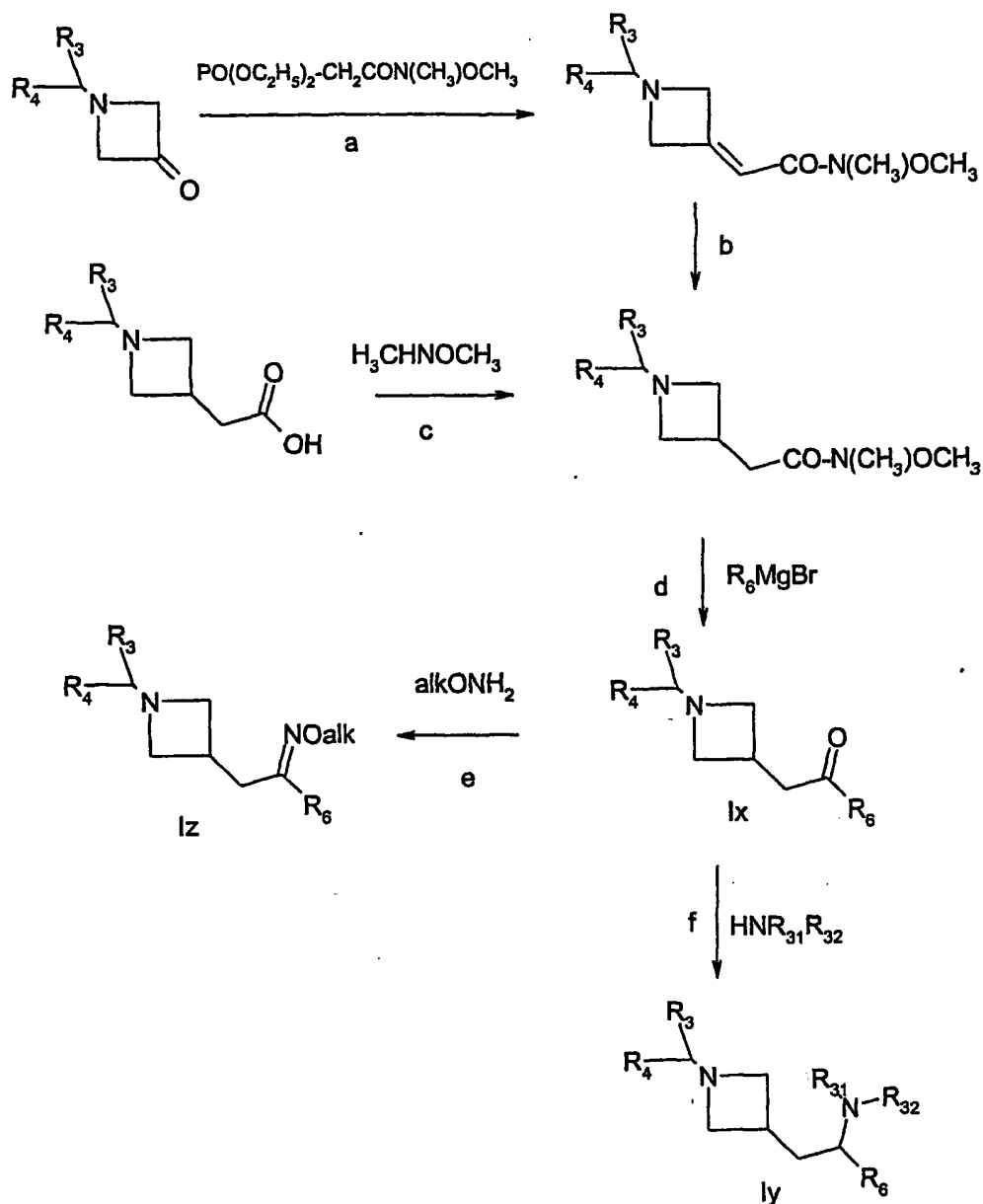
atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $\text{R}_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_{32}$  est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar.

Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofurane, à une température  
5 comprise entre 0°C et 50°C, en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  
- $\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $\text{R}_{31}$  et  $\text{R}_{32}$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont  
10 rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle peuvent être préparés par action d'un dihalogénure Hal-alk(2-5C)-Hal sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  
- $\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $\text{R}_{31}$  et  $\text{R}_{32}$  sont des atomes d'hydrogène.

15 Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du  
20 solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  
- $\text{CH}_2\text{-COR}_6$ , - $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{R}_6)\text{-NR}_{31}\text{R}_{32}$ , - $\text{CH}_2\text{-C(=NOalk)}\text{R}_6$  peuvent être préparés  
25 selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant tel que le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane) ou un mélange de ces solvants, en présence d'un agent réducteur tel que  $\text{NaBH}_4$ , à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

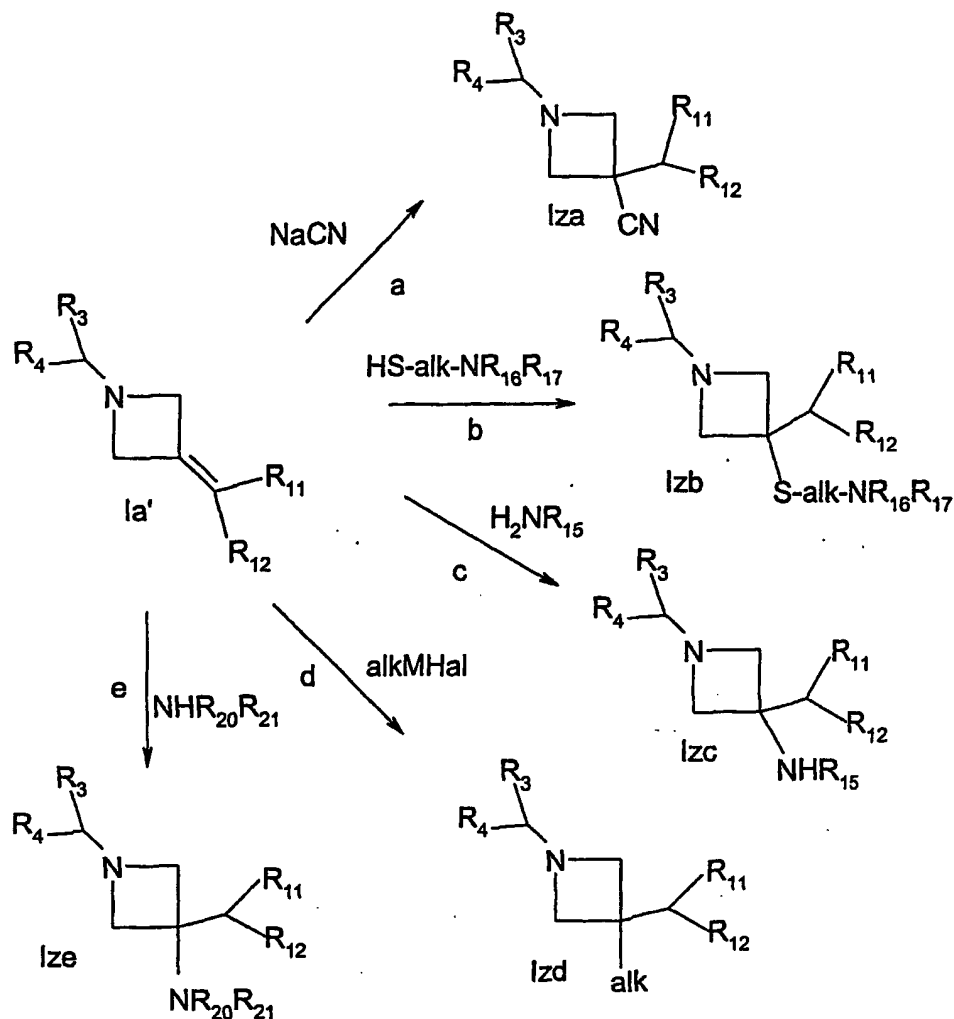
L'étape c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

10 L'étape d s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane, à une température voisine de  $0^\circ\text{C}$ . Les organomagnésiens sont préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

15 L'étape e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C tel que le méthanol, en présence d'acétate de sodium, à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

20 L'étape f s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple), en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et  $70^\circ\text{C}$ .

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  représente un radical cyano,  $-\text{S-alk-NR}_{16}\text{R}_{17}$ ,  $-\text{NHR}_{15}$ , alkyle ou  $-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$  et  $\text{R}_2$  représente un radical  $-\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$  dans lequel  $\text{R}_8$  est un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  et  $R_{17}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle, Hal représente un atome d'halogène et M représente un métal et de préférence le cuivre.

- 5 L'étape a s'effectue de préférence au sein d'un solvant polaire tel que le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20 et 50°C.

L'étape b s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple)

ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, en présence d'une base  
5 telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther  
(éther éthylique), tétrahydrofuranne à une température comprise entre -78°C  
10 et 20°C.

L'étape e s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, le dichlorométhane; le dichloroéthane, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal  
15 alcalin (carbonate de potassium par exemple) ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical -alk- $NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent un atome d'hydrogène peuvent être préparés par réduction du composé de  
20 formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical cyano.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, l'éther éthylique, le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, en présence  
25 d'un agent réducteur tel que l'hydruire d'aluminium.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$  peuvent être préparés  
5 par action d'un halogénure  $HalR_{19}$ , Hal représente un halogène sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent un atome d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le  
10 tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou  
15 complexes.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un radical alkyle et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$  peuvent être préparés  
20 par action d'un halogénure d'alkyle sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$ .

25 Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamin (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)),

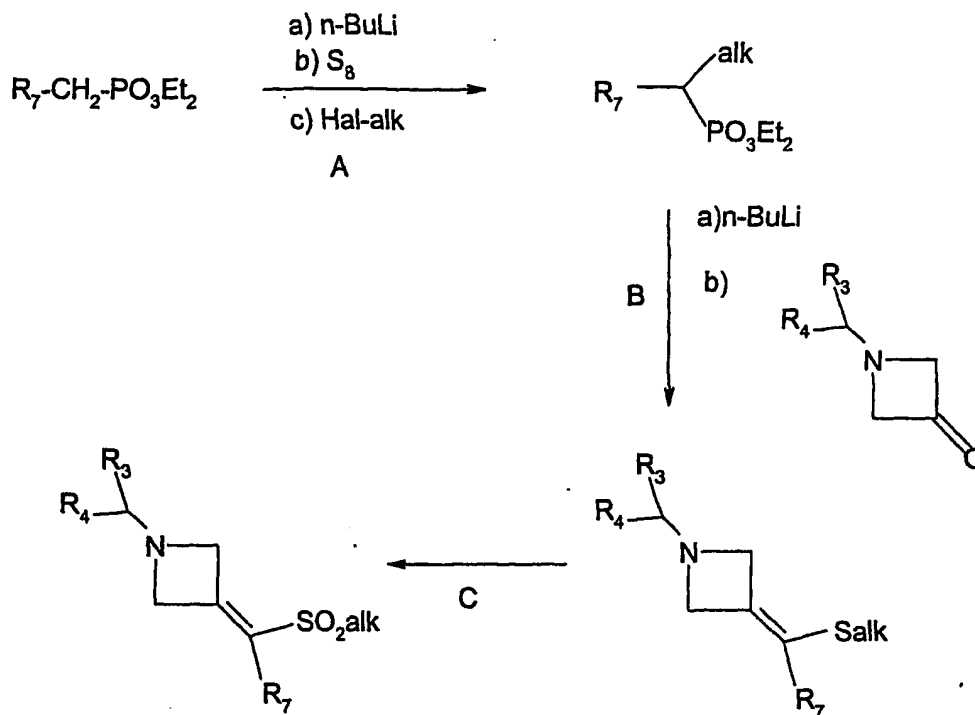
à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$  ou  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ , soit  $R_1$  représente un radical alkyle,  $NH-R_{15}$ , cyano,  $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ ,  $-alk-NR_{18}R_{19}$ , ou  $-NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  et  $R_8$  représente un radical alkyle peuvent être préparés par alkylation d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), un amidure de métal alcalin (amidure de sodium par exemple) ou un dérivé organométallique, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther aliphatique (éther éthylique) ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre -78°C et 30°C, au moyen d'un agent d'alkylation tel qu'un halogénure d'alkyle ou un sulfonate d'alkyle.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C=C(R_7)SO_2alk$  peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :





Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_7$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène

- 5 La réaction A s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (éther éthylique par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium ou le n-butyllithium, à une température comprise entre  $-70^\circ C$  et  $-50^\circ C$ , puis addition de soufre puis d'un halogénure d'alkyle (iodure, bromure par exemple).
- 10 La réaction B s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium ou le n-butyllithium, à une température comprise entre  $-70^\circ C$  et  $-50^\circ C$ , puis addition de l'azétidin-3-one, retour à température ambiante et hydrolyse.

La réaction C s'effectue par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles décrites précédemment.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des  
5 procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-  
10 butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques  
15 (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par GREENE T.W. et coll., Protecting Groups in Organic Synthesis,  
20 second edition, 1991, John Wiley & Sons.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne  
25 chirale selon PIRCKLE W.H. et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les

méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide  
5 au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate,  
10 méthanesulfonate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs  
15 cannabinoïdes et particulièrement ceux de type CB1. Ce sont des antagonistes du récepteur CB1 et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres touchant au système nerveux central, au système immunitaire, au système cardio-vasculaire ou endocrinien, au système respiratoire, à l'appareil gastrointestinal et aux désordres de la reproduction  
20 (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny et Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe et Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux,  
25 de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de

la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres  
5 bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la  
10 mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. Ils peuvent également être utilisés pour le  
15 traitement ou la prévention du transit intestinal.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs du cannabis a été déterminée selon la méthode décrite par KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. dans J. Pharmacol. Exp. Ther., 264 1352-1363 (1993).

20 Dans ce test, la  $CI_{50}$  des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 1000 nM.

Leur activité antagonistique a été montrée au moyen du modèle d'hypothermie induite par un agoniste des récepteurs du cannabis (CP-55940) chez la souris, selon la méthode décrite par Pertwee R.G. dans  
25 Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

Dans ce test, la  $DE_{50}$  des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 50 mg/kg.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL<sub>50</sub> est supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les composés de formule (I) préférés sont les suivants :

- (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)  
5 méthyl]-azétidine,
- (R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)  
méthyl]-azétidine,
- (S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)  
méthyl]-azétidine,
- 10 (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-  
azétidine,
- (R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-  
azétidine,
- (S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-  
15 azétidine,
- (RS)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-  
méthyl]azétidine,
- (R)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-  
méthyl]azétidine,
- 20 (S)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-  
méthyl]azétidine,
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-  
méthyl]azétidin ,

- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(R)-[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(S)-[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- 5 (RS)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,
- (R)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,
- (S)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-
- 10 méthyl)phényl]pyrrolidine,
- (RS)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- (R)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- 15 (S)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- 20 (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylesulfonylméthyl)-azétidine,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

5 (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-  
10 cyclohexylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

15 (R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,  
20

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

- (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,
- (R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,
- 5 (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,
- (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,
- (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,
- 10 (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,
- (RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 15 (R)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 20 (SS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,



- (SR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 5 (SS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-  
10 méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- (SR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- 15 (RR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- (SS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- (SS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-  
20 méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

## 5 Exemple 1

La (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl méthyl)-azétidine peut être préparée à partir de 1,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine dans 40 cm<sup>3</sup> de méthanol, on additionne 96 mg d'hydroborure de sodium et agite pendant 3 heures à 20°C. Après addition de 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, le mélange réactionnel est lavé 2 fois avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 6 cm, diamètre 3 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec du dichlorométhane puis le mélange dichlorométhane + 1% méthanol et en recueillant des fractions de 80 cm<sup>3</sup>. Les fractions 13 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,55 g d'un solide blanc qui est repris avec 50 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, filtré et séché pour donner 0,47 g de (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, à une température de 353 K,  $\delta$  en ppm) : 2,46 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,77 (s : 3H); 3,15 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,49 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,46 (s : 1H); 4,81 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,05 à 7,20 (mt : 3H); de 7,15 à 7,45 (mt : 8H)].

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine peut être préparée selon deux méthodes :

## Méthode 1

A une solution de 2,94 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane à 22°C, on ajoute 0,65 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle puis, par petites portions en 15 minutes, 2,42 g de 4-diméthylamino pyridine; la solution orange est agitée 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 150 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et une fois avec 150 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,5 cm, hauteur 15 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (1/9 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 70 cm<sup>3</sup>. Les fractions 15 à 36 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,86 g d'une meringue blanche qui est cristallisée dans de l'éther isopropylique pour obtenir un solide fondant à 190°C. Une recrystallisation dans 45 cm<sup>3</sup> d'éthanol conduit à 1,08 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthyl-sulfonyl)méthylène] azétidine fondant à 206°C [Spectre RMN dans DMSO-d<sub>6</sub>, T=300K,  $\delta$  en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H,s, SCH<sub>3</sub>), 3,87 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 4,20 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 4,75 (1H, s, NCH), 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (5H, m, 5CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

A une solution de 6,8 g de bis(4-chlorophényl)bromométhane dans 300 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, on ajoute 6,75 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol puis 2,97 g de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure au reflux, refroidi à température ambiante, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice

(granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 8,5 cm, hauteur 22 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 11 à 48 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,3 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 2,00 (s : 3H); 2,94 (s : 3H); 3,25 (mt : 2H); 3,48 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,80 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,54 (s : 1H); 5,34 (s : 1H); 7,15 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,50 (t large, J = 9 Hz : 1H)].

Le bis(4-chlorophényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933).

Le chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 37 g de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol dans 160 cm<sup>3</sup> de dioxane on ajoute 160 cm<sup>3</sup> d'une solution 6,2N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Après 16 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris avec 320 cm<sup>3</sup> d'éthanol, chauffé 1 heure au reflux et refroidi dans un bain d'eau glacée. Le solide apparu est filtré, lavé à l'éther éthylique et séché à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 29,85 g de cristaux blancs dont la température de fusion est supérieure à 260°C.

Le 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 60,18 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 1000 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute à 5°C une solution de 14 cm<sup>3</sup> de chloroformiate de vinyle dans 35 cm<sup>3</sup> de

dichlorométhane. Après 20 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 11 cm, hauteur 32 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (3/7 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 1000 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 37 g de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol sous forme de cristaux blancs fondants à 195°C.

Le 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 6,73 cm<sup>3</sup> de diisopropylamine dans 110 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, sous atmosphère d'argon, refroidie à -70°C, on ajoute 29,5 cm<sup>3</sup> de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane. Après 30 minutes, on ajoute ensuite un mélange de 8,7 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone dans 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et maintient l'agitation 45 minutes à -70°C. On additionne 10 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one dissoute dans 60 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne puis agite 20 minutes en laissant le mélange revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 400 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec du dichlorométhane, lavé 3 fois avec 500 cm<sup>3</sup> d'eau puis une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (19 g) est repris par de l'éther isopropylique dans lequel il cristallise. Après filtration et séchage, on obtient 15,35 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme de cristaux blancs.

La 1-benzhydryl azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll. dans J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

La 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : à partir de 33,46 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure dans 318 cm<sup>3</sup> d'eau, 318 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 318 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute à 5°C 129,9 g d'oxone<sup>R</sup>. Après 16 heures à température ambiante, le mélange  
5 réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, lavé à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium, séché, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35,57 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone sous forme de cristaux blancs, PF = 135°C.

Le 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure peut être préparé de la manière  
10 suivante : à partir de 40 g de bromure de 3,5-difluorobenzyle et 16,25 g de méthyl thiolate de sodium dans le DMF à 60°C, on obtient après traitement 33,46 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure sous forme d'une huile jaune.

## Méthode 2

A une solution de 2,2 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-  
15 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine dans 25 cm<sup>3</sup> de dioxane à température ambiante, on ajoute 0,80 g de soude broyée. Après 16 heures à température ambiante, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté, la phase organique relavée avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous  
20 pression réduite (2,7 kPa). On obtient une meringue blanche qui est cristallisée dans de l'éther d'isopropyle pour obtenir 0,85 g d'un solide fondant à 190°C. Une recristallisation dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol conduit à 0,70 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 205°C.

25 A une solution de 4,77 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 70 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon, on ajoute à -70°C, 14 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6N d n butyllithium dans l'hexan . Après 1 heure à -70°C, une

- solution de 6,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne est additionnée puis, 1 heure après, une solution de 2,34 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et la température du mélange réactionnel est élevée à 20°C pendant 1 heure. On
- 5 ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté, la phase organique lavée avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 14,4 g de 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)
- 10 méthyl)méthyl sulfonylméthyl-(RS)]azétidine sous forme d'une huile jaune [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,79 (s : 3H); 3,04 (AB, J = 9 Hz : 2H); 3,27 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,45 (s : 1H); 3,81 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,32 (s : 1H); 4,49 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 10H)].
- 15 La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire suivant : à une solution de 5,0 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle dans 73 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane refroidie à -78°C, on additionne une solution de 8,1 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde dans 17,6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 0,5 heure à -78°C, on coule une solution de 16,0 g de 1-[bis(4-
- 20 chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 5 heures à -78°C, 26,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte et on laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante. Après 16 heures, le mélange réactionnel est lavé par 4 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau puis par 200 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur
- 25 sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 9,2 cm, hauteur 21 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (40/60 en volumes) comme éluants et en recueillant des

fractions de 200 cm<sup>3</sup>. Les fractions 15 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,9 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one sous forme de cristaux jaunes pâle fondants à 111°C.

- 5 Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparée selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., (1994), 271 en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm<sup>3</sup> d'épichlorhydrine. On isole 9,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol.
- 10 Le chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

### Exemple 2

- Les (-)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine et (+)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine peuvent être préparées par
- 15 séparation CLHP sur colonne chirale CHIRALPAK AS (granulométrie 20µm, hauteur 23 cm, diamètre 6 cm) de 0,52 g du racémate préparé à l'exemple 1. En éluant avec le mélange heptane/éthanol (90/10) avec un débit de 80 cm<sup>3</sup>/min et après avoir concentrées les fractions collectées à sec sous
- 20 pression réduite (2,7 kPa), on obtient 110 mg de (-)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine [ $\alpha_D$ ] = -6,3° (C = 0,5M dans méthanol) sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C et 134 mg de (+)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine [ $\alpha_D$ ] = +5,8° (C = 0,5M dans
- 25 méthanol) sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C.

### Exemple 3



Le mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-[4-[(R\*)-(4-chlorophényl)]-3-  
[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]  
pyrrolidine et 1-[4-[(R\*)-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-  
méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine peut être  
5 préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 60 mg de 1-(R\*)-  
[4-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-  
1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, isomère forme A dans 2 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 2 cm<sup>3</sup>  
de dichlorométhane, on ajoute 20 mg d'hydroborure de sodium. Après  
20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute 0,25 cm<sup>3</sup> d'eau, 20 cm<sup>3</sup> de  
10 dichlorométhane, agite, et sèche le mélange sur sulfate de magnésium, puis  
filtre et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est  
chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-  
0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1  
bar d'argon avec du dichlorométhane puis avec un mélange de  
15 dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des  
fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 13 à 18 sont réunies et concentrées à sec  
sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 38 mg du mélange des 2  
diastéréoisomères formes A 1-[4-[(R\*)-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-  
difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]  
20 pyrrolidine, et 1-[4-[(R\*)-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthyl-  
sulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, sous la forme  
d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) :  
1,77 (mt : 4H); de 2,40 à 2,60 (mt : 5H); 2,67 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt :  
2H); 3,38 (mt : 1H); de 3,50 à 3,70 (mt : 3H); 4,24 (s : 1H); 4,25 (d,  
25 J = 11 Hz : 1H); 6,83 (t large, J = 9 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); de 7,10 à 7,35  
(mt : 8H)].

La 1-(R\*)-[4-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-  
méthyl]ne]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, isomère form A, peut être  
préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,32 g de 1-

5  $\{(R^*)-[4-(\text{chlorométhyl})\text{phényl}]-[4-\text{chlorophényl}]\text{méthyl}\}-3-[(3,5-\text{difluorophényl})\text{méthylsulfonyl-méthylène}]azétidine$ , isomère forme A et 5 mg d'iodure de sodium dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 50 mm<sup>3</sup> de pyrrolidine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange  
 10 50 mm<sup>3</sup> de pyrrolidine, agite pendant 8 heures puis ajoute à nouveau 50 mm<sup>3</sup> de pyrrolidine et agite pendant 20 heures à 20°C. On lave le mélange réactionnel par de l'eau puis sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, concentre à sec sous vide (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-  
 15 0,200 mm, diamètre 1,2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (97,5/2,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 3 cm<sup>3</sup>. Les fractions 12 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,18 g de 1-(R\*)-[4-(4-  
 20 chlorophényl)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl)méthyl)benzyl]pyrrolidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche  $[\alpha]^{20}_{365\text{nm}} = -22,5^\circ \pm 0,7$  (c = 0,5 %; dichlorométhane) [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,51 (mt : 4H); 2,81 (s : 3H); 3,58 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La 1- $\{(R^*)-[4-(\text{chlorométhyl})\text{phényl}]-[4-\text{chlorophényl}]\text{méthyl}\}-3-[(3,5-\text{difluorophényl})\text{méthylsulfonyl-méthylène}]azétidine$ , isomère forme A, peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 28,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1- $\{(R^*)-[4-$   
 25  $\text{chlorométhyl})\text{phényl}]-[4-\text{chlorophényl}]\text{méthyl}\}-3-[(R)-(3,5-\text{difluorophényl})\text{méthylsulfonyl-méthyl}]azétidin-3-ol$ , et 1- $\{(R^*)-[4-(\text{chlorométhyl})\text{phényl}]-[4-\text{chlorophényl}]\text{méthyl}\}-3-[(S)-(3,5-\text{difluorophényl})\text{méthylsulfonyl-méthyl}]azétidin-3-ol$ , de 32 g de 4-diméthylaminopyridine, dans 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 12,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle. Après

une heure d'agitation à 10°C, puis une heure à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 500 cm<sup>3</sup> d'eau, la phase organique séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-  
5 0,200 mm, diamètre 6 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 9 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,3 g de 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophé-  
10 nyl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)  
15 méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,20 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R\*)-[4-(chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R\*)-[4-(chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]  
20 méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 6 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis agite pendant 15 minutes. Le mélange est décanté, la phase organique est lavée  
25 avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 1,0 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des

fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 7 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,17 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]]azétidin-3-ol et  
5 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]]azétidin-3-ol et  
10 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution maintenue sous argon et refroidie à -30°C de 0,58 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]]azétidine, et  
15 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]]azétidine, dans 10 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, on ajoute 1,6 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,5M dans le toluène d'hydru de diisobutylaluminium. Après 15 minutes d'agitation à -30°C, on ajoute à  
20 nouveau 1,0 cm<sup>3</sup> de cette même solution d'hydru de diisobutylaluminium, puis laisse le mélange revenir à 0°C. Après 30 minutes d'agitation, le mélange agité est additionné de 3 cm<sup>3</sup> d'eau et 6 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium 1N puis extrait par 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 5 cm<sup>3</sup> d'eau, 5 cm<sup>3</sup> de saumure, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous  
25 pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 12 sont réunies puis concentrées à sec

sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,42 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une laque blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -60°C de 1,0 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on coule sous argon en 5 minutes, 3 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6N de n-butyl lithium dans l'hexane. Après 1 heure d'agitation à -60°C puis 30 minutes à -30°C, on ajoute goutte à goutte à ce mélange une solution préalablement refroidie à -60°C de 1,45 g de 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)azétidin-3-one, isomère forme A dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Après 30 minutes d'agitation à -60°C, puis 30 minutes à -30°C, on ajoute 0,43 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle, puis laisse revenir le mélange réactionnel à 0°C. On ajoute ensuite au milieu en agitant 40 cm<sup>3</sup> d'eau et 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis laisse revenir à température ordinaire et décante. La phase organique est lavée avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau, puis est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. Les fractions 21 à 35 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,28 g du mélange des 2

diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,  
5 sous la forme d'une meringue crème.

Le 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)azétidin-3-one, isomère forme A, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -60°C de 0,55 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle, dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on coule en 10 minutes 0,90 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde.  
10 Après 30 minutes d'agitation à -60°C, on ajoute en 15 minutes au mélange une solution de 1,75 g de 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl) azétidin-3-ol, isomère forme A dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 3 heures d'agitation à -60°C, on coule 2,70 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis laisse le milieu réactionnel revenir à 0°C. On ajoute  
15 alors 20 cm<sup>3</sup> d'eau, agite puis décante. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon en éluant avec un  
20 mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 15 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,45 g de 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)azétidin-3-one, isomère forme A, sous la forme d'une meringue jaune.

25 Le 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)azétidin-3-ol, isomère forme A, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 2,0 g de (+)-4-[(R\*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute 0,605 g d'hydrogénocarbonate de sodium, puis 0,60 cm<sup>3</sup> d'épibromhydrine. Après 20 heures d'agitation à 60°C,

- le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et
- 5 acétate d'éthyle (70/30 en volumes pour les fractions 6 à 10, puis 60/40 pour les fractions 18 à 27, puis 50/50) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 15 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol, puis est additionné de 0,20 g d'hydrogénocarbonate de sodium et de 0,2 cm<sup>3</sup>
- 10 d'épibromhydrine. Après 48 heures d'agitation à 20°C puis 24 heures à 35°C, le mélange est filtré, et le filtrat est concentré à sec à 60°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,76 g de 1-[(R\*)-(4-chlorophényl)][4-(méthoxycarbonyl) phényl]méthyl}azétidin-3-ol, isomère forme A, sous la forme d'un solide pâteux.
- 15 Le (+)-4-[(R\*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 9,2 g de 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 2,51 g d'acide D-(-)-tartrique. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue crème obtenue est
- 20 dissoute dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol contenant 5% d'eau et la solution résultante est laissée cristalliser pendant 20 heures à 20°C. Les cristaux sont filtrés, lavés avec l'éthanol à 5% d'eau, essorés, puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,4 g de cristaux blancs que l'on nomme « cristaux A » [et que l'on conserve pour la préparation ultérieure du deuxième énantiomère
- 25 (-)-4-[(R\*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle]]. Les liqueurs mères sont concentrées à sec, et on obtient une meringue blanche (8,1 g) qui est dissoute dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est additionnée de 50 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis séchée sur sulfate de

magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient un solide jaune, que l'on dissout dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol. La solution obtenue est additionnée de 1,85 g d'acide L-(+)-tartrique et la solution résultante est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient

5 une meringue crème qui, une fois dissoute dans 27 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 4% d'eau, est laissée cristalliser pendant 20 heures à 20°C. Les cristaux sont filtrés, lavés avec de l'éthanol à 4% d'eau, essorés, puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,4 g de cristaux de L-(+)-tartrate de (+)-4-[(R\*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, que l'on

10 recristallise dans 60 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 5% d'eau. Après essorage, puis séchage, on obtient 2,78 g de cristaux blancs que l'on dissout dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est additionnée de 100 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à

15 sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,1 g de (+)-4-[(R\*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc.

Le 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 16,3 g de 4-[(RS)-phthalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle dans 200 cm<sup>3</sup>

20 de méthanol, on ajoute 3,9 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine. Après 5 heures d'agitation à la température du reflux puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est filtré, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Après 15 minutes d'agitation, la suspension

25 résultante est filtrée, le filtrat décanté en ampoule à décanter, et la phase organique est lavée par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,4 g de 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile jaune pâle.



Le 4-[(RS)-phtalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 11,6 g de 4-[(RS)-bromo-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, dans 70 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide, on ajoute 12,6 g de phtalimide de potassium. Après 5 3 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis additionné de 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 300 cm<sup>3</sup> d'eau. Après agitation, le mélange est décanté, la phase aqueuse réextraite par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont lavées par 2 fois 400 cm<sup>3</sup> d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium, et 10 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 16,3 g de 4-[(RS)-phtalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide jaune pâteux.

Le 4-[(RS)-bromo-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 17,4 g de 4- 15 [(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle dans 200 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, on ajoute 10,18 g de NN'-carbonyldiimidazole, et 54,3 cm<sup>3</sup> de bromure d'allyle. Après 30 minutes d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures, agité pendant 20 heures à 20°C et concentré presque à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le mélange, repris 20 par du dichlorométhane, est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 7 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane, et en recueillant des fractions de 500 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 6 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 11,6 g de 4-[(RS)- 25 bromo-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Le 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 2,75 g de 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, dans 200 cm<sup>3</sup> de méthanol à 20°C, on

ajoute lentement par petites fractions (il se produit un échauffement du milieu jusqu'à 50°C), 1,21 g de borohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à volume réduit puis additionné de 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et en agitant de 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,5N. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,5 g de 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile incolore qui cristallise lentement à 20°C, et qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

- 10 Le 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -22°C de 19,3 g de chlorure de l'acide téréphtalique monométhylester dans 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute sous argon 27,4 cm<sup>3</sup> de tri-n-butylphosphine. Après 20 minutes d'agitation à -22°C, on coule en maintenant cette température, une solution
- 15 de bromure de 4-chlorophénylmagnésien (préparée à partir de 19,15 g de bromo-4-chlorobenzène, de 2,43 g de magnésium et un cristal d'iode dans 100 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle au reflux). Après 30 minutes d'agitation à -22°C, on ajoute lentement 150 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N, laisse le mélange revenir à 20°C puis dilue le milieu avec 200 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. La
- 20 suspension blanche obtenue est filtrée, le solide est lavé par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> de d'oxyde de diéthyle. On obtient après essorage puis séchage sous pression réduite (2,7 kPa), 16,2 g de 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc fondant à 170°C

#### 25 Exemple 4

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-[4-[(R\*)-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidin , et 1-[4-[(R\*)-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluoro-phényl)-

méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl pyrrolidine peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 50 mg de (+)-1-[4-(R\*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthyl-sulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl] pyrrolidine, isomère forme B, de 1,5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, de 1,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et de 18 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 8 heures à 50°C puis 48 heures à 20°C. On obtient 50 mg du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-[4-[(R\*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, et 1-[4-[(R\*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm). On observe un mélange de diastéréoisomère 60/40, \* 1,79 (mt : 4H); de 2,45 à 2,60 (mt : 5H); 2,67 (s : 3H); de 3,10 à 3,30 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,57 et 3,60 (2s : 2H en totalité); 3,65 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,26 et 4,30 (2s : 2H en totalité); 6,84 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,96 (mt : 2H); de 7,25 à 7,40 (mt : 8H).

La (+)-1-[4-(R\*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, isomère forme B peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de à partir de 0,50 g de 1-[(R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthyl-sulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 5 mg d'iodure de sodium, 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et 0,190 g de pyrrolidine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,5 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 20 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,28 g de (+)-1-[4-(R\*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-

yl)méthyl)benzyl]pyrrolidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche.  $[\alpha]^{20}_{365\text{nm}} = +26,8^\circ \pm 0,8$  ( $c = 0,5\%$ ; dichlorométhane) [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,50 (mt : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,57 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt,  $J = 9$  et  $2,5$  Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 7,3 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol et 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, de 8,2 g de 4-diméthylaminopyridine, de  $150\text{ cm}^3$  de dichlorométhane, et  $3,2\text{ cm}^3$  de chlorure de méthylsulfonyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de  $100\text{ cm}^3$ . Les fractions 15 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,50 g de 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 11,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-((R\*)-[4-

chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]]azétidin-3-ol et 1-[(R\*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]]azétidin-3-ol, de 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et 3,1 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 9 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 7,3 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-[(R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]]azétidin-3-ol, et 1-[(R\*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-[(R\*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]]azétidin-3-ol et 1-[(R\*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 18,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-[(R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]]azétidine, et 3-acétoxy-1-[(R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxyoxycarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]]azétidine, 150 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 20% dans le toluène d'hydrure de diisobutylaluminium. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des

fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 15 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 11,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 11,2 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 350 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 34 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6N de n-butyllithium dans l'hexane, de 11,2 g de 1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl) azétidin-3-one, isomère forme B, et 5,5 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyl. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 21 g d'une meringue crème encore impure que l'on chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 11 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-((R\*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)

phényl]méthyl]-3-[(S)-(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

La 1-[(R\*)-(4-chlorophényl)][4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]azétidin-3-one, isomère forme B, peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 8,7 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle, de 350 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 14,2 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, de 29,0 g de 1-[(R\*)-(4-chlorophényl)][4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]azétidin-3-ol, isomère forme B, et 43 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 7 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 15,5 g de 1-[(R\*)-(4-chlorophényl)][4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]azétidin-3-one, isomère forme B, sous la forme d'une huile orange.

Le 1-[(R\*)-(4-chlorophényl)][4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]azétidin-3-ol, isomère forme B, peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 25,5g de (-)-4-[1-(R\*)-amino-1-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, de 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 7,9 g d'hydrogénocarbonate de sodium, et 7,7 cm<sup>3</sup> d'épibromhydrine. On obtient 29 g de 1-[(R\*)-(4-chlorophényl)][4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]azétidin-3-ol, isomère forme B, sous la forme d'une huile jaune.

Le (-)-4-[1-(R\*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé en effectuant deux recristallisations successives des cristaux blancs (3,4 g) nommés « cristaux A » de l'exemple 3, dans 68 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 5% d'eau au reflux. Les cristaux obtenus sont filtrés, essorés puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,2 g de D-(-)-tartrate de (-)-4-[1-(R\*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme de cristaux blancs que l'on dissout dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La solution obtenue

est additionnée de 50 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, puis décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,9 g de (-)-4-[(R\*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous  
5 la forme d'un solide blanc. [α]<sub>20°C</sub>, 365 nm = -58,1° +/- 1 (c = 0,5%)

### Exemple 5

La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(RS)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-  
10 difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 2 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et de 25 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du  
15 dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 5 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 83 mg de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(RS)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N  
20 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 2,60 à 2,70 (mt : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,31 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,73 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,92 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 6,85 à 7,00 (mt : 6H); 7,21 (mt : 2H)].

La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 6, à partir de 2,2 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-  
25 difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, 0,64 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, 2,3 g de 4-diméthylaminopyridine et 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on obtient, après purification par chromatographie et



cristallisation dans de l'oxyde de diisopropyle, 1,3 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 165°C.

Le 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-  
5 (RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -60°C de 1,3 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on ajoute sous argon en 10 minutes 4 cm<sup>3</sup> de n-butyl lithium à 1,6 N dans l'hexane. Après 45 minutes d'agitation à -70°C, on coule en 10 minutes une solution de 1,5 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-  
10 méthyl]azétidin-3-one dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Après 3 heures d'agitation à -70°C, le mélange réactionnel est laissé revenir à température ordinaire, puis est additionné de 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange est décanté, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression  
15 réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 20 cm<sup>3</sup> d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes), la suspension obtenue est filtrée, le solide est essoré, puis séché à l'air. On obtient, 2,2 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azéti-  
din-3-ol, sous la forme de cristaux blancs fondant à 145°C.

20 La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-one peut-être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 2) à partir de 4 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-ol, 2,6 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 7,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 7,7 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle, et 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice  
25 (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) avec comme éluant un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (1/1 en volumes). Les fractions obtenues sont évaporées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 3,2 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-on , sous la forme de cristaux crèmes fondant à 70°C.

Le 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 6 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]amine, 2,5 cm<sup>3</sup> d'épibromhydrine, 2,6g de bicarbonate de sodium et 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient 4 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-ol,  
5 sous la forme de cristaux beiges fondant à 115°C.

La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension refroidie sous argon à 10°C de bromure de thièn-2-yl-magnésien (préparée à partir de 1,29 g de magnésium et 3,22 cm<sup>3</sup> 2-bromothiophène dans 75 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle), on coule goutte à goutte  
10 une solution de 5 cm<sup>3</sup> de thiophen-2-yl-carbonitrile dans 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Après 1 heure et 30 minutes de reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 5°C puis on coule goutte à goutte 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, filtre la suspension, lave le solide avec du méthanol. Le filtrat obtenu une solution marron . Sous argon, on ajoute à cette solution 2,45 g de borohydrure de  
15 sodium, en plusieurs fois. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures, puis est dilué par de l'éthyle acétate et additionné d'eau lentement. la phase organique est extraite, lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kpa) à 55°C. On obtient une huile marron qui est chromatographiée sur colonne de  
20 gel de silice(granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 8 cm, hauteur 25 cm) et éluee par un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (90/10 puis 85/15 en volumes). Les fractions 21à 30 sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kpa) . On obtient 11g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]amine, sous la forme d'un solide cristallisé.

## 25 Exemple 6

La 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(RS)-méthylsulfonyl-phényl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-(méthylsulfonyl-phényl-méthylène)

azétidine, de 2 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et de 25 mg d'hydroborure de sodium. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35 mg de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(RS)-méthylsulfonyl-phényl-méthyl]azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,24 (s : 3H); 2,27 (s : 3H); 2,53 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,58 (s : 3H); 3,19 (mt : 2H); 3,49 (mt : 1H); 3,69 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); de 6,95 à 7,45 (mts : 13H)].

La 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-(méthylsulfonyl-phényl-méthylène)azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,48 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[méthylsulfonyl-phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, on ajoute 0,125 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, puis par petites fractions 0,465 g de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 80 cm<sup>3</sup> d'eau, par 80 cm<sup>3</sup> de saumure, séché sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 17 cm, diamètre 3,2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec de l'oxyde de diisopropyle, le solide est filtré, essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,25 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-(méthylsulfonyl-phényl-méthylène)azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d<sub>6</sub>, T=300K, δ en ppm (250 Mhz) : 2,23 (6H, s, 2 Ph-CH<sub>3</sub>), 2,98 (3H, s, SCH<sub>3</sub>),

3,76 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 4,20 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 5,55 (1H, s, NCH), 7,10 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,32 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,43 (5H, s, Phényle)].

Le 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)-phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,59 g de bromo(bis-p-tolyl)méthane, dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, on ajoute 0,6 g de chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol puis 0,3 g de carbonate de potassium. Après 1 heure et 15 minutes de chauffage à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C et filtré. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 4 cm, hauteur 16 cm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 13 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 0,48 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous la forme d'un solide blanc .

Le bromo(bis-p-tolyl)méthane peut-être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J.Am.Chem.Soc., 2135, (1933).

Le chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 2,62 g de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinyloxy-carbonyl)azétidin-3-ol dans 12,6 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 12,6 cm<sup>3</sup> d'une solution 6,2N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange est concentré à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 25 cm<sup>3</sup> d'éthanol, porté au reflux pendant 1 heure puis laissé revenir à 20°C et filtré. Le solide est rincé avec de l'oxyde de diéthyle, puis essoré et séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,89 g de chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d cristaux blancs.

Le 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A un mélange refroidi à +5°C de 3,92 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, on coule goutte à goutte une solution de 0,99 cm<sup>3</sup> de chloroformiate de vinyle dans 4 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre. Après 48 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 5,6 cm, hauteur 15,5 cm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 17 à 36 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 0,9 g de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc.

Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 1), à partir de 47 cm<sup>3</sup> de diisopropylamine, de 205,6 cm<sup>3</sup> de solution de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane, de 2,2 litres de tétrahydrofurane, de 50 g de benzyl-méthylsulfone et de 69,6 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-one. On obtient 94,3 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs.

### Exemple 7

La 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-(RS)-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 2 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et de 20 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 48 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une

colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 7 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient

5 95 mg de 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-(RS)-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, sous la forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,57 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); de 3,15 à 3,30 (mt : 2H); de 3,30 à 3,50 (mt : 1H); 3,66 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); de 6,75 à 7,35 (mt : 11H)].

10 La 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 1,15 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 0,264 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,98 g

15 de 4-diméthylaminopyridine. On obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 25 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (15/85 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>, 0,55 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-

20 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C.

Le 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A un mélange refroidi à -60°C de diisopropylamine et de 10 cm<sup>3</sup> de

25 tétrahydrofuranne, on coule en 10 minutes 3,65 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane, agite pendant 10 minutes à -30°C puis refroidit à -70°C. On ajoute ensuite en 20 minutes une solution de 1,2 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Après

30 minutes d'agitation à -70°C, le mélange est additionné en 30 minutes d'une solution de 1,5 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Après 2 heures d'agitation à -70°C, le mélange réactionnel est ramené à température ordinaire, puis additionné de 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et de 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange est décanté, la phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 9 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,95 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-  
15 (RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc, fondant à 170°C (décomposition).

La 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 2), à partir de 0,7 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle, 16 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 1,12 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, 2 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, et de  
20 3,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On obtient 1,55 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one, sous la forme d'une huile qui cristallise à 20°C.

Le 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant  
25 comme il est décrit par KATRITSKY A. R. dans J. Heterocycl. Chem, 31, 271 (1994), à partir de 4,9 g de [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine et 1,78 cm<sup>3</sup> d'épichlorhydrine.

La [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension de 1,27 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 80 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on coule sous atmosphère d'argon en 30 minutes une solution de 5,17 g de 3,3'-difluorobenzophénone oxime dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Après 5 heures d'agitation au reflux, on ajoute successivement 1,3 cm<sup>3</sup> d'eau, 1,3 cm<sup>3</sup> de soude 4N, 2,6 cm<sup>3</sup> d'eau puis 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 4,9 g de [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine, sous la forme d'une huile jaune.

La 3-3'-difluorobenzophénone oxime peut être préparée selon le mode opératoire suivant : dans une solution de 5,0 g de 3,3'-difluorobenzophénone dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on coule goutte à goutte une solution de 1,6 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 8 cm<sup>3</sup> d'eau, puis ajoute par petites fractions 1,2 g de soude en pastilles. Le mélange réactionnel, porté au reflux pendant 10 minutes est refroidi à 20°C puis acidifié par 7,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 4N. Le précipité huileux obtenu une fois trituré devient un solide blanc que l'on filtre, lave par de l'eau puis sèche à 35°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,17 g de 3,3'-difluorobenzophénone oxime, sous la forme d'un solide blanc.

#### Exemple 8

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-[[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 2 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et de 30 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 24 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar



d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-[[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, sous la forme d'une laque blanc cassé [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,39 (mt : 2H); de 2,50 à 2,65 (mt : 1H); 2,60 (s : 3H); 3,20 (mt : 2H); 3,47 (mt : 1H); 3,66 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,89 (t large, J = 7,5 Hz : 4H); 4,20 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); de 6,35 à 6,50 (mt : 2H); 6,67 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,10 à 7,40 (mt : 9H)].

10 La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,83 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine-3-ol, de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 0,18 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,75 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient 0,40 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 5, à partir de 1,55 g de 1-(3-méthylsulfonylméthyl-phényl)azétidine, de 5,2 cm<sup>3</sup> de solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane, de 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 2,11 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidine-3-one. On obtient 0,83 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine-3-ol, sous la forme d'un solide ocre, fondant à 172°C.

La 1-(3-méthylsulfonylméthyl-phényl)azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A un mélange refroidi à 0°C de 10 cm<sup>3</sup> d'eau, de 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, 1,5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 36N, et de 6,15 g d'oxone, on

ajoute une solution de 1,9 g de 1-(3-méthylsulfanylméthyl-phényl)azétidine dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 100 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, puis est neutralisé en agitant avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. Le  
5 mélange obtenu est décanté, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,55 g de 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]azétidine, sous la forme d'une gomme brun clair.

La 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]azétidine peut être préparée en  
10 opérant de la façon suivante : A une solution de 4,6 g de 1-iodo-3-(méthylsulfanylméthyl)-benzène, dans 60 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on ajoute sous argon 2,57 g de tertbutylate de potassium, 0,64 g de chlorure de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocényl palladium, 1,49 g de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocène, 0,12 g d'iodure de cuivre, et 2,0 g d'azétidine.  
15 Après 3 heures de chauffage à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi à température ordinaire, et filtré sur célite, en lavant celle ci ensuite avec 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Le filtrat et le lavage réunis sont acidifiés avec 120 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N, puis décantés. La phase aqueuse est additionnée de 60 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, puis est  
20 alcalinisée avec de l'hydrogénocarbonate de sodium et le mélange est décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,5 cm, hauteur 50 cm), en éluant sous une pression de  
25 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 1 à 3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,9 g de 1-[3-(méthylsulfanylméthyl)-phényl]azétidine, sous la forme d'une huile.

Le chlorure de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocényl palladium peut être préparé en opérant selon Hayashi T. et coll., dans J. Am. Chem. Soc, 106, 158 (1984).

Le 1-iodo-3-(méthylsulfanylméthyl)-benzène peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 25 g de bromure de 3-iodobenzyle dans 80 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide, on ajoute 6,4 g de méthylthiolate de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 250 cm<sup>3</sup> d'eau, de 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et est agité puis décanté. La phase organique est lavée par 4 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 22 g de 1-iodo-3-(méthylsulfanylméthyl)-benzène, sous la forme d'une gomme.

#### Exemple 9

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-(R\*)-{4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl]benzyl}-1H-imidazole et 1-(R\*)-{4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl]benzyl}-1H-imidazole, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 50 mg de 1-[(R\*)-4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)-méthyl-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, isomère forme A, dans 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 13,6 mg d'imidazole. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est directement chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 4 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20 mg du mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-(R\*)-{4-[(4-

chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl)méthyl]benzyl}-1H-imidazole, et 1-(R\*)-{4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl)méthyl]benzyl}-1H-imidazole sous la forme d'une laque blanche [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : on observe un mélange de diastéréoisomères, \* 2,64 (s : 3H); 3,42 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,50 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,75 (mt : 1H); 4,31 (d large, J = 8 Hz : 1H); 4,40 (s : 1H); 4,54 et 4,55 (2s : 2H en totalité); 4,72 (s : 1H); 6,84 (mt : 2H); 6,87 (s : 1H); 6,95 (mt : 1H); 7,11 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 12H)].

#### 10 Exemple 10

Le (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-phényl-méthanone O-méthyl oxime, mélange des 2 isomères Z et E, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 0,80 g de 1-benzhydryl 3-benzoyl azétidine dans 30  $\text{cm}^3$  d'éthanol, on ajoute 0,286 g de chlorhydrate de O-méthylhydroxylamine, et 15 0,32 g d'acétate de sodium. Après 24 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est laissé refroidir à température ordinaire, et filtré. Le filtrat est concentré à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, et la solution est additionnée de 20  $\text{cm}^3$  d'eau et d'acide chlorhydrique 1N en agitant jusqu'à 20 pH acide. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 36 cm, diamètre 3,8 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et 25 d'acétate d'éthyle (95/5, 92/8 puis 80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 30  $\text{cm}^3$ . Les fractions 8 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,20 g de (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-phényl-méthanone O-méthyl oxime, mélange des 2 isomères Z et E,

sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm). On observe un mélange d' isomère 65/35, \* 2,68-3,02 et de 3,25 à 3,90 (mts : 5H en totalité); 3,76 et 3,80 (2s : 3H en totalité); 4,26 et 4,38 (2s : 1H en totalité); de 7,10 à 7,50 (mt : 15H)].

- 5 La 1-benzhydryl 3-benzoyl azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à  $0^\circ\text{C}$  de 11,5 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique-N-méthoxy-N-méthylamide dans  $350\text{ cm}^3$  de tétrahydrofuranne, on coule goutte à goutte sous argon  $112\text{ cm}^3$  d'une solution 1M de bromure de phénylmagnésien dans le
- 10 tétrahydrofuranne, puis laisse revenir le mélange à température ordinaire. Après 20 heures d'agitation à  $20^\circ\text{C}$ , le mélange réactionnel est additionné de  $400\text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis de  $250\text{ cm}^3$  d'acétate d'éthyle. Après agitation, le mélange est décanté, la phase aqueuse réextraite avec  $250\text{ cm}^3$  d'acétate d'éthyle, et les deux phases
- 15 organiques réunies sont lavées par 2 fois  $250\text{ cm}^3$  d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, puis filtrées et concentrées à sec à  $50^\circ\text{C}$  sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec  $50\text{ cm}^3$  d'oxyde de diisopropyle, la suspension est filtrée, le solide essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 9,76 g de 1-benzhydryl 3-benzoyl azétidine, sous la
- 20 forme d'un solide crème.

- L'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique-N-méthoxy-N-méthylamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 4,0 g de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine dans  $250\text{ cm}^3$  de dichlorométhane, on ajoute en agitant 13,35 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-
- 25 3-yl)carboxylique, et 1,0 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. A ce mélange mis sous argon et refroidi à  $+5^\circ\text{C}$ , on ajoute 6,92 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl) 3-éthylcarbodiimide et  $8,8\text{ cm}^3$  de N,N-diisopropyléthylamine. Après 3 heures d'agitation à  $+5^\circ\text{C}$  puis 20 heures à  $20^\circ\text{C}$ , le mélange réactionnel est additionné de  $200\text{ cm}^3$  d'eau, puis décanté.

La phase organique est lavée par 300 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec 100 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, la suspension filtrée, et le solide est essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient  
5 10,76 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique-N-méthoxy-N-méthylamide, sous la forme d'un solide crème.

L'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension refroidie à +5°C de 14 g de (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carbonitrile dans 140 cm<sup>3</sup> de 2-éthoxyéthanol on  
10 coule goutte à goutte une solution de 11 g d'hydroxyde de potassium dans 9 cm<sup>3</sup> d'eau, puis chauffe le mélange à 95°C. Après 16 heures d'agitation à cette température, le mélange réactionnel est versé lentement en agitant sur de la glace, et laissé à 0°C pendant 68 heures puis concentré à sec à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 400 cm<sup>3</sup> d'eau,  
15 la solution est acidifiée jusqu'à pH 4 avec de l'acide chlorhydrique 6N, puis additionnée de 400 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La suspension résultante est filtrée, le solide essoré, puis séché à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 13,55 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique, sous la forme d'un solide crème.

20 Le (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carbonitrile peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 40 g de méthylsulfonate de 1-benzhydryl-azétidin-3-yle dans 350 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte une solution de 18,54 g de cyanure de sodium dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau puis chauffe le mélange à 65°C. Après 24 heures d'agitation à 65°C, le mélange  
25 réactionnel, laissé revenir à température ordinaire, est versé ensuite en agitant dans un mélange de 550 cm<sup>3</sup> d'eau et de 300 g de glace. La suspension obtenue est filtrée, le solide est lavé par 3 fois 110 cm<sup>3</sup> d'eau, puis dissous dans 350 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite

(2,7 kPa). Le résidu est agité avec 200 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, la suspension filtrée, le solide essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 28,4 g de (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carbonitrile, sous la forme d'un solide rose crème.

- 5 Le méthylsulfonate de 1-benzhydryl-azétidin-3-yle peut être préparé en opérant à partir de 100 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-ol, de 800 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 31 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyl et de 35 cm<sup>3</sup> de pyridine. Le produit brut obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 50 cm, diamètre 11 cm), en
- 10 éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20, 75/25, puis 70/30 et 60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 1 litre. Les fractions 12 à 31 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 66 g de méthylsulfonate de 1-benzhydryl-azétidin-3-yle, sous la forme d'un solide
- 15 blanc jaune.

Le 1-benzhydryl-azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit par Alan R. KATRITZKY et coll, dans J. Heterocyclic Chem.; 31, 271 (1994).

### Exemple 11

- 20 La 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthyl]phényl]pyrrolidine-(RS) peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène)phényl]
- 25 pyrrolidine, de 1,5 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, de 1,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et de 30 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C, puis 8 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 8 cm,

diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 22 à 28 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec  
5 5 cm<sup>3</sup> de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 18 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]pyrrolidine-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,01 (mt : 4H); 2,59 (mt : 1H); 2,61 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt : 2H); 3,27 (mt : 4H); de 3,40 à 3,55 (mt :  
10 1H); 3,66 (mt : 1H); 4,20 (d, J = 12 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); de 6,45 à 6,65 (mt : 3H); de 7,10 à 7,35 (mt : 9H)].

La 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]pyrrolidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-  
15 [(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle et 0,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol  
20 comme éluant (98,5/1,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. La fraction 4 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient après recristallisation dans 5 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle 0,5 g de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]pyrrolidine, sous la forme d'un solide fondant à 133°C.

25 Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 5, à partir de 0,5 g de 1-[3-(méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine, de 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-



3-one de 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et de 1,4 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6 N de n butyllithium dans l'hexane. On obtient 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide crème.

- 5 La 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 6 cm<sup>3</sup> d'eau, de 6 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%, de 3,5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 36N, de 3,11 g d'oxone, de 0,96 g de 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine et de 6 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient 0,478 g de 1-[3-
- 10 (méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine, sous la forme d'une gomme brun clair.

- La 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 4,0 g de 1-iodo-3-(méthylsulfonylméthyl)-benzène, de 120 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, de 2,2 g
- 15 de tertbutylate de sodium, de 0,556 g de chlorure de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocényl palladium, de 1,26 g de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocène, et de 2,6 g de pyrrolidine. On obtient 1,9 g de 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine, sous la forme d'une huile.

### Exemple 12

- 20 L'ester tert-butyl de l'acide N-(RS)-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-carbamique peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de l'ester tert-butyl de l'acide N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]-N-méthyl-carbamique, de 1,5 cm<sup>3</sup> de
- 25 méthanol anhydre, de 1,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et de 30 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est agité avec 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, le solide est filtré, essoré, puis

séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 94 mg d'ester tert-butyl de l'acide N-(RS)-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]-N-méthyl-carbamique, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,36 (s : 9H); 2,46  
5 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,75 (s : 3H); de 3,00 à 3,55 (mt : 4H); 3,17 (s : 3H); 4,45 (s : 1H); 4,78 (d, J = 11 Hz : 1H); de 7,20 à 7,50 (mt : 12H)].

L'ester tert-butyl de l'acide N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthylène)phényl]-N-méthyl-carbamique peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 5,6g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutoxycarbonyl-N-méthylamino)phényl]méthylsulfonylméthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 1,59 g de chlorure de méthylsulfonyle et de 4,5 g de 4-diméthylaminopyridine. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm et poids en silice  
15 250 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 12 à 18 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,2g de l'ester tert-butyl de l'acide N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthylène)phényl]-N-méthyl-carbamique sous la forme d'une meringue  
20 blanche.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutoxycarbonyl-N-méthylamino)phényl]méthylsulfonylméthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 5, à partir de 3,8 g d'ester tert-butyl de l'acide N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthyl-carbamique, de  
25 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, de 9,5 cm<sup>3</sup> d'une solution de n-butyl lithium 1,6N dans l'hexane, et de 3,82 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one. Le produit brut est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de

silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, poids en silice 250 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et éthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 500 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 16 sont réunies, 5 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutoxycarbonyl-N-méthylamino)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue.

L'ester tert-butyl de l'acide N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthyl-carbamique peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une 10 solution de 3 g de N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthylamine dans 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 3,7 g de di-tert-butyl di-carbonate. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 100 cm<sup>3</sup> d'eau, puis décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de 15 magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm et poids en silice 300g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (45/55 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. 20 Les fractions 11 à 16 sont réunies, et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,8 g d'ester tert-butyl de l'acide N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthyl-carbamique, sous la forme d'une gomme qui cristallise.

La N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthylamine peut être obtenue en 25 opérant de la façon suivante : On chauffe à 50°C pendant 3 heures, sous argon, un mélange de 9,65 cm<sup>3</sup> d'acide formique et de 19,63 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, puis laisse revenir la solution obtenue à température ordinaire. On coule 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et refroidit le milieu à -20°C. Après 2 heures d'agitation à -20°C on coule une solution de 14,8 g de

3-(méthylsulfonylméthyl)-phénylamine en maintenant la température. Après 2 heures d'agitation à -20°C, puis 48 heures à 20°C, le mélange est filtré, le solide est essoré, puis lavé avec 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient un solide A. Le filtrat est  
5 concentré à demi volume, la suspension résultante est filtrée, le solide est essoré, lavé avec de l'oxyde de diisopropyle, et séché. On obtient un solide B. Les deux solides A et B sont réunis, et repris par 375 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et le mélange, refroidi à 0°C est additionné en 20 minutes de 80 cm<sup>3</sup> d'une solution 2M de complexe borane diméthylsulfure dans le  
10 tétrahydrofuranne, puis porté à la température du reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel, refroidi à +5°C, est additionné en 20 minutes de 60 cm<sup>3</sup> de méthanol, agité pendant une heure à température ambiante, puis additionné d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à un pH de 1. Le mélange est porté au reflux pendant une heure, puis additionné de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et d'une  
15 solution d'hydroxyde de sodium 3N, jusqu'à pH 8. Le mélange résultant est extrait par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée successivement par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, et par de la saumure, puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par  
20 100 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 4N, la solution obtenue est lavée par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, puis alcalinisée jusqu'à pH 8 avec de l'hydroxyde de sodium 3N et avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, puis est extraite avec 2 fois 75 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite  
25 (2,7 kPa). On obtient 8,98 g de N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthylamine sous la forme d'un solide rose.

La 3-(méthylsulfonylméthyl)-phénylamine peut être préparée en opérant de la façon suivante : On chauffe au reflux une suspension de 23,7 g de 1-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitrobenzène dans 150 cm<sup>3</sup> de méthanol et 65 cm<sup>3</sup>

d'acide chlorhydrique à 36%, puis ajout avec précaution en 10 minutes, par petites fractions, 18,5 g de fer. Après 4 heures de reflux puis 20 heures d'agitation à température ordinaire, le mélange réactionnel est additionné de 5 g de fer, puis chauffé à nouveau au reflux pendant une heure puis  
5 20 heures à température ordinaire. Le mélange est ensuite alcalinisé jusqu'à pH 9 avec de l'ammoniaque et avec de l'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait avec 3 fois 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 14,9 g de 3-(méthylsulfonylméthyl)-phénylamine, sous la forme d'une poudre  
10 beige.

Le 1-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitrobenzène peut être préparé en chauffant au reflux 23,8 g de chlorure de 3-nitrobenzyle, 20 g de méthylsulfinat de sodium et de 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu. On obtient 23,74 g de 1-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitrobenzène, sous la forme d'une poudre blanche.

### 15 Exemple 13

La N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonylméthyl}phényl)-N-méthyl-amine-(RS)] peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonylméthylène}phényl)-N-méthyl-  
20 amine, de 1,5 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, de 1,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et de 45 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 20 heures à 20°C puis pendant 5 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 10 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un  
25 mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20, puis 60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 20 à 26 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm<sup>3</sup> de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 20 mg de N-

[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthyl}phényl)-N-méthyl-amine-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 2,50 à 2,65 (mt : 1H); 2,60 (s : 3H); 2,82 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$  : 3H); 3,18 (mt : 2H); de 3,35 à 3,50 (mt : 1H); 3,64 (t large,  $J =$   
5 7,5 Hz : 1H); 3,80 (mt : 1H); 4,18 (d,  $J = 11,5 \text{ Hz}$  : 1H); 4,24 (s : 1H); de 6,50 à 6,70 (mt : 3H); de 7,10 à 7,35 (mt : 9H)].

La N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène}phényl)-N-méthyl-amine peut être préparée en opérant de la façon suivante : On agite pendant 20 heures 2,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-  
10 3-[[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl] méthylsulfonyl-méthylène]azétidine dans 30  $\text{cm}^3$  de dioxane et 30  $\text{cm}^3$  d'une solution de dioxane chlorhydrique 4,7N . Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kpa), repris par 50  $\text{cm}^3$  d'eau et 50  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle, agité et neutralisé avec précaution par une solution aqueuse saturée  
15 de bicarbonate de sodium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, traitée au noir animal puis concentrée sous pression réduite (2,7 kpa) jusqu'à un volume d'environ 25  $\text{cm}^3$ , ensuite filtrée, concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 1,3 g de N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène}phényl)-N-méthyl-  
20 amine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 228°C.

#### Exemple 14

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine-(RS) peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-  
25 [(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 1,5  $\text{cm}^3$  de méthanol anhydre, de 1,5  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, et de 15 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est agité avec 5  $\text{cm}^3$  de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On

obtient 82 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,84 (s : 3H); 3,08 (mt : 2H); de 3,25 à 3,40 (mt : 1H); de 3,45 à 3,65 (mt : 2H); 4,45 (s : 1H); 5,13 (d, J = 10,5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,50 (mt : 8H); 8,11 (s large : 2H); 8,15 (s large : 1H)].

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 3,16 g de 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine dans 40 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute par fractions 0,96 g de soude broyée. Après 1 heure d'agitation à température ordinaire, le mélange réactionnel est additionné de 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 200 cm<sup>3</sup> d'eau, puis est décanté. La phase organique est lavée par 2 fois 80 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 80 cm<sup>3</sup> de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 14,5 cm, diamètre 4,8 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) on obtient 1,49 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine sous la forme d'une meringue blanche.

La 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -78°C de 2,0 g de [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone dans 35 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane,

on coule goutte à goutte sous argon 4,1 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6N de n-butyllithium dans l'hexane. Après une heure d'agitation à -70°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 35 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après 2 heures d'agitation à -78°C, on coule une solution de 0,7 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétylène dans 5 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle anhydre puis laisse le mélange revenir à température ordinaire. Après 2 heures et 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est additionné de 100 cm<sup>3</sup> d'eau, et décanté. La phase organique est lavée par 100 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 100 cm<sup>3</sup> de saumure puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,6 cm, hauteur 16 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (10/90 puis 40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 37 à 52 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,56 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine sous forme d'une meringue blanche.

La [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone peut être préparée en chauffant au reflux 1,8 g de chlorure de 3,5-bis-(trifluorométhyl)benzyle, 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu et 1,22 g de méthylsulfinat de sodium. On obtient 1,86 g de [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

### Exemple 15

La N-[4-((4-chlorophényl)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-1-yl)méthyl-(RS)]-benzyl]-N,N-diméthylamine, mélange de deux diastéréoisomères peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de N-[4-((4-chlorophényl)-3-[(3,5-



difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, de 1,5 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, de 1,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et de 45 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 16 heures à 20°C puis pendant 16 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 22 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 17 à 25 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm<sup>3</sup> de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 6 mg de N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-1-yl}méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, mélange de deux diastéréoisomères, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,20 (s : 6H); 2,53 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,65 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt : 2H); de 3,30 à 3,45 (mt : 1H); 3,35 (s large : 2H); 3,63 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,25 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,82 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

La N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,93 cm<sup>3</sup> d'une solution de diméthylamine 2M dans le méthanol dans 30 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane anhydre, on ajoute sous argon 1,0 g de (RS)-4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)-benzaldéhyde. Après 30 minutes d'agitation à température ordinaire, on ajoute par petites fractions 0,9 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 48 heures d'agitation, le mélange réactionnel est additionné de 2,65 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium 1N, de 100 cm<sup>3</sup> d'eau et de 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis est décanté. La phase organique est lavée avec 2 fois 80 cm<sup>3</sup> d'au, et avec 80 cm<sup>3</sup> de saumure, puis est séchée sur sulfate de

magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 17,5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm<sup>3</sup>. Les fractions 48 à 53 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,46 g de N-[4-((4-chlorophényl)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl)méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, sous la forme d'un solide blanc.

10 Le (RS)-4-((4-chlorophényl)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl)méthyl)-benzaldéhyde peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 18,9 g de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl]-(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine dans 80 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on ajoute 75,6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N. Après 3 heures à température ambiante, le mélange est repris par du dichlorométhane et l'eau distillée puis amené à pH 14 par ajout de soude 30% et décanté. La phase organique est lavée 2 fois avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 16 g de (RS)-4-((4-chlorophényl)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl)méthyl)-benzaldéhyde, sous forme d'une meringue blanche.

La 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl]-(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée selon la méthode suivante : à une solution de 34,45 g du mélange des deux diastéréoisomères acétate de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-yle dans 400 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne sous argon à 0°C, on ajoute goutte à goutte 13,0 cm<sup>3</sup> de 1,8-diazabicyclo[5-4-0]undec-7-ène et

après traitement habituel le produit est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 10,2 cm, hauteur 23 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions  
5 de 250 cm<sup>3</sup>, on obtient 16,6 g de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl]-(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide blanc.

Le mélange des deux diastéréoisomères acétate de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-yle peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon l'exemple 1 (méthode 2), à partir de 11,6 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 35,1 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6N de n butyllithium dans l'hexane, 19,3 g de 1-[(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]azétidin-3-one et 8,8 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle dans  
15 500 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on obtient 37,8 g du mélange des deux diastéréoisomères acétate de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-yle, sous la forme d'une meringue blanche.

La 1-[(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]azétidin-3-one peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 28,32 g de 1-[(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 200 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, on ajoute à température ambiante 46 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis on additionne goutte à goutte une solution de 34 g du complexe trioxyde de soufre-pyridine dans 100 cm<sup>3</sup>  
25 diméthylsulfoxyde. Après 0,25 heure à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur de la glace, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lavé par 3 fois 400 cm<sup>3</sup> d'eau puis par 400 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne

de gel de silic (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 9,2 cm, hauteur 21 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 9 à 18 sont réunies puis concentrées  
5 à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20,4 g de 1-[(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]azétidin-3-one sous la forme d'une huile jaune.

Le 1-[(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 3, en partant de 35,0 g  
10 de [(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl]amine, 8,3 g d'épibromhydrine, 5,1 g d'hydrogénocarbonate de sodium et de 400 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On isole 30,3 g de 1-[(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de [(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et  
15 coll., J. Med. Chem., 885 (1973) à partir de 67,2 g de 4-([1,3]-dioxolan-2-yl)benzonitrile, 88,2 g de 1-bromo-4-chlorobenzène, 11 g de magnésium et 600 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. On obtient 42,3 g de [(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)]amine sous forme d'une huile jaune.

## 20 Exemple 16

La 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthyl-sulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine, mélange de deux diastéréoisomères, peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)  
25 méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 1,5 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, de 1,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et de 45 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 16 heures à 20°C puis pendant 16 heures à 50°C. Le

produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 25 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 37 à 42 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm<sup>3</sup> de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 8 mg de 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine, mélange de deux diastéréoisomères, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm). On observe un mélange de diastéréoisomères, de 2,50 à 2,70 (mt : 1H); 2,66 et 2,68 (2s : 3H en totalité); de 3,15 à 3,80 (mt : 4H); de 4,20 à 4,30 (mt : 1H); 4,31 et 4,57 (2s : 1H en totalité); de 6,80 à 7,00 et de 7,10 à 7,40 (mts : 10H en totalité)].

Le 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,52 g d'un mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,14 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyl et de 0,49 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>, 0,32 g de (RS)-1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide blanc, fondant à 176°C.

Le mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-

ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple O, à partir de 1,60 cm<sup>3</sup> de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane, de 0,83 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone et de 1,06 g de 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-one. On obtient après purification sur une colonne  
5 de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm<sup>3</sup>, 0,55 g du mélange de diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-  
10 méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc cassé.

La 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-one peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 2), à partir de 1,83 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle, de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 3,04 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, de 5,2 g de 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et de 9,12 cm<sup>3</sup>  
15 de triéthylamine. On obtient 3,3 g de 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-one, sous la forme d'une huile jaune qui cristallise à température ordinaire.

Le 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : à une solution de 11,0 g de [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine dans 80 cm<sup>3</sup> d'éthanol on ajoute 4,12 g de bicarbonate de sodium. Le mélange chauffé à 65°C est additionné de 4,03 cm<sup>3</sup> d'épibromhydrine. Après 20 heures d'agitation à 65°C, le mélange refroidi est filtré et le filtrat concentré à sec sous pression réduite  
20 (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,6 cm, hauteur 32 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. On

obtient 6,3 g de 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une huile jaune pâle.

La [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension refroidie à 10°C de bromure de  
5 4-chlorophénylmagnésien (préparée à partir de 19,15 g de 4-bromochlorobenzène et 2,43 g de magnésium) dans 120 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique anhydre, on coule lentement une solution de 10,92 g de 2-thiophènegarbonitrile dans 80 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle. Après une heure de reflux, le mélange est refroidi à 10°C, additionné lentement de 40 cm<sup>3</sup> de  
10 méthanol et ensuite filtré sur supercel. On ajoute sous argon et par petites fractions en 15 minutes 4,54 g de borohydrure de sodium puis agite le milieu réactionnel pendant 20 heures à 20°C. Le mélange obtenu est dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec à 50°C sous pression réduite  
15 (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 5 cm, hauteur 42 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (4/6 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 12 concentrées à sec correspondent à 13 g d'imine sous la  
20 forme d'une huile jaune que l'on reprend dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol. La solution obtenue est additionnée de 2,4 g de borohydrure de sodium, et agitée pendant une heure à 5°C. Le mélange obtenu est dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec à 50°C sous pression réduite  
25 (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 40 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (4/6 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. On

obtient 11,0 g de [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine, sous la forme d'une huile jaune.

### Exemple 17

5 Le [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthyl}phényl)méthanol-(RS) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,050 g de, [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène}phényl)méthanol, de 1,0 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, de 1,0 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, et  
10 de 20 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de  
15 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 30 à 38 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm<sup>3</sup> de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 13 mg de [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthyl}phényl)méthanol-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,75 (t, J = 6 Hz : 1H); 2,52 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,59 (s : 3H); 3,17 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,48 (mt : 1H); 3,65 (mt : 1H); 4,23 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,70 (d, J = 6 Hz : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 12H)].

Le [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène}phényl)méthanol peut être préparé en opérant de la façon  
25 suivante : A une solution refroidie à +5°C de 5,1 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthyl-



sulfonyl-méthylène}azétidine dans 51 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on coule 17 cm<sup>3</sup> d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofuranne. Après 20 minutes d'agitation à froid puis 3 heures à 20°C, le mélange réactionnel est coulé dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'eau et de 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, puis décanté. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 14 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune obtenu est repris par 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis filtré sur verre fritté et lavé par 2 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On obtient 1,6 g de [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]méthanol, sous la forme d'un solide blanc fondant à 214°C.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyl diméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthylsulfonyl-méthylène}azétidine peut être préparé en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 10,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyl diméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol, de 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle et 8,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 12 à 29 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyl diméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthylsulfonyl-méthylène}azétidine sous la forme d'une gomme.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl] méthylsulfonyl-méthyl-(RS))azétidin-3-ol peut être préparé en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 5, à partir de 5,8 g de tert-butyl-(3-méthylsulfonylméthyl-benzyloxy)diméthyl-silane et de 5,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, on obtient 10,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS))azétidin-3-ol sous forme d'une gomme.

La tert-butyl-(3-méthylsulfonylméthyl-benzyloxy)diméthyl-silane peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 5,73 g de (3-méthylsulfonylméthyl-phényl)méthanol dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide, on ajoute 4,87 g d'imidazole puis 10,3 cm<sup>3</sup> de tert-butylchlorodiméthylsilane. Après 20 heures d'agitation à température ordinaire, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,5 cm, poids de silice 100 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane, et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 7 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,8 g d'une huile qui cristallise à température ordinaire. PF = 75°C.

Le (3-méthylsulfonylméthyl-phényl)méthanol peut être préparé en opérant de la façon suivante : on agite 18 heures à une température proche de 20°C un mélange de 26 g d'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque et 4,6 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 600 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. La solution est refroidie à 0°C puis on ajoute successivement 15 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 5 cm<sup>3</sup> d'eau, 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 15% de soude et enfin 30 cm<sup>3</sup> d'eau. Le mélange est filtré sur célite, le filtrat repris par 600 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est reprise par 500 cm<sup>3</sup> d'eau puis 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée par du chlorure de sodium, décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée

à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 10,4 g de (3-méthylsulfonylméthyl-phényl)méthanol, sous la forme d'une gomme.

L'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 14 à partir de  
5 23,3 g d'acide 3-chlorométhylbenzoïque et 23,3 g de méthanesulfinate de sodium, on obtient 26 g d'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

### Exemple 18

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine peut être  
10 préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,15 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthylène)-azétidine dans 3 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre et 3,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, on ajoute sous argon 13 mg de borohydrure de sodium. Après 1 heure et 45 minutes d'agitation, on ajoute à nouveau 14 mg de borohydrure de sodium puis laisse  
15 agiter pendant 20 heures à 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50°C, additionné de 9,5 mg d'hydroborure de sodium et laissé agité pendant 2 heures et 30 minutes à 50°C puis refroidi à température ordinaire. On ajoute alors au mélange 0,5 cm<sup>3</sup> d'eau, 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis 50 mg de sulfate de magnésium, et filtre puis évapore à sec sous pression  
20 réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 15 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 12 à 19 sont réunies et concentrées à sec  
25 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 29 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 2,75 à 8,90 (mt : 3H); 3,32 (mt : 2H); 3,37 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); de 7,20 à

7,30 (mt : 8H); 7,57 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,67 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,88 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

### Exemple 19

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthylène)-azétidine peut  
5 être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -  
70°C, sous argon, de 4,34 g de (phénylsulfonylméthyl)triméthylsilane dans  
40 cm<sup>3</sup> de diméthyléther, on coule en 5 minutes 12 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6M  
de n-butyllithium dans l'hexane. Après 30 minutes d'agitation du mélange à  
60°C, on coule en 10 minutes une solution de 1-[bis-(4-  
10 chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 30 cm<sup>3</sup> de diméthyléther [produit  
sous la forme de base préparée en traitant 7,35 g du bromhydrate de 1-[bis-  
(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dissous dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau, par 25 cm<sup>3</sup>  
d'hydroxyde de sodium 1N et extraction de la base obtenue par 30 cm<sup>3</sup>  
d'oxyde de diéthyle, puis séchage et concentration à sec sous pression  
15 réduite (2,7 kPa)]. Après 45 minutes d'agitation à -70°C, puis 2 heures à  
20°C, le mélange réactionnel est additionné de 12 cm<sup>3</sup> d'une solution  
aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, de 20 cm<sup>3</sup> d'eau, puis extrait par  
2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont par  
40 cm<sup>3</sup> d'eau, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec  
20 sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur  
une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm,  
diamètre 5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un  
mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 puis 85/15 en volumes)  
et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 16 sont réunies  
25 et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est  
triturée dans 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, la suspension filtrée, et le solide  
séché. On obtient 1,17 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-  
(phénylsulfonylméthylène)-azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre  
de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, d en ppm) : 3,88 (mt : 2H); 4,29 (mt : 2H);

4,50 (s : 1H); 6,17 (mt : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,56 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,64 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,87 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Le (phénylsulfonylméthyl)triméthylsilane peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -70°C de 3 g de méthyl phényl sulfone dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on coule en agitant sous argon en 20 minutes 13 cm<sup>3</sup> d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane. Après 30 minutes d'agitation à -70°C, on ajoute au mélange 2,66 cm<sup>3</sup> de triméthylchlorosilane, et arrête le chauffage. Après 4 heures d'agitation à température ordinaire le mélange réactionnel est additionné de 30 cm<sup>3</sup> d'eau et extraite par 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 30 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2, 7 kPa). On obtient 4,34 g de (phénylsulfonylméthyl)triméthylsilane, sous la forme d'un liquide jaune.

#### Exemple 20

La 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,25 g de 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine dans 20 cm<sup>3</sup> d'un mélange 50/50 de dichlorométhane et d'éthanol, on ajoute 0,125 g d'hydroborure de sodium. Après 1 heure d'agitation à 50°C, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C, additionné de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 1 cm<sup>3</sup> d'eau et de 0,1 g de sulfate de magnésium. Le mélange est filtré, et le filtrat est concentré à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040 -0,063 mm, hauteur 15 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,18 g de 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-

azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre blanche  
[Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 2,80 à 3,00 (mt : 3H);  
3,34 (mt : 2H); 3,70 (d,  $J = 7$  Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H);  
7,57 (ddd,  $J = 8-5$  et 1 Hz : 1H); 7,97 (t dédoublé,  $J = 8$  et 1,5 Hz : 1H); 8,07  
5 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,75 (d large,  $J = 5$  Hz : 1H)].

La 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]}-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}  
pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution  
de 0,9 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-2-yl-sulfonylméthyl)  
azétidin-3-ol dans 50  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, on ajoute 0,25  $\text{cm}^3$  de chlorure  
10 de méthylsulfonyle, agite 15 minutes et ajoute 0,9 g de 4-  
diméthylaminopyridine. Après 3 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au  
mélange 30  $\text{cm}^3$  d'eau, et 30  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, puis la phase  
organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et  
concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est  
15 chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063  
mm, hauteur 25 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar  
d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en  
volumes) et en recueillant des fractions de 20  $\text{cm}^3$ . Les fractions 4 à 8 sont  
réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient  
20 0,50 g de 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]}-azétidin-3-ylidèneméthyl-  
sulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre jaune.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-2-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol  
peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à  
-78°C, sous argon de 2,92 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one  
25 et de 3 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine dans 50  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane, on  
ajoute 2,13 g de tertiobutylate de potassium. Après 3 heures d'agitation à  
-78°C, on laisse le mélange réactionnel revenir à 0°C, puis on ajoute 50  $\text{cm}^3$   
d'oxyde de diéthyle, 10  $\text{cm}^3$  d'eau et 10  $\text{cm}^3$  de solution aqueuse saturée de

- chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 30 cm, diamètre 3 cm), en éluant
- 5 sous une pression de 0,5 bar d'argon d'abord avec du dichlorométhane, puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une huile brune encore impure que l'on chromatographie sur colonne de gel de silice
- 10 (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon d'abord avec du dichlorométhane, puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 25 sont réunies et concentrées à sec et le résidu obtenu est à nouveau chromatographié sur
- 15 une même colonne, et dans les mêmes conditions mais en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions 12 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,3 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-2-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.
- 20 La 2-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 20 g de tungstate de sodium dihydrate, dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute en agitant sous argon 0,25 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%, puis 7,0 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine. On chauffe ce mélange à 65°C, coule lentement en 15 minutes 10 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 30%, agite
- 25 ensuite à 85°C pendant 30 minutes puis refroidit le mélange à +10°C. On ajoute au milieu 1,0 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque à 32%, 5,0 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 37,5% d'hydrogénosulfite de sodium, puis 10 cm<sup>3</sup> d'eau et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange est décanté, la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtré et concentrée à sec sous pression réduite

(2,7 kPa). L'huile incolore obtenue est délitée avec 50 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole et la gomme insoluble est filtrée et reprise par 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La solution obtenue est concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,5 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme d'une  
5 huile incolore.

La 2-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 11,0 g de 2-mercaptopyridine dans 105 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium 1N, on ajoute lentement 6,2 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel dont la température s'est élevée à 30°C, est refroidi à  
10 température ordinaire. Après 2 heures d'agitation, le mélange est extrait par 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue, est purifiée par distillation sous pression réduite. On obtient  
15 9,0 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme d'un liquide incolore, pE = 84°C/45 mm Hg.

### Exemple 21

La 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,15 g de 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, de 20 cm<sup>3</sup> d'un mélange 50/50 de dichlorométhane et  
20 d'éthanol, et de 80 mg d'hydroborure de sodium. On obtient 0,11 g de 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 2,75 à 2,95 (mt : 3H); 3,35 (mt : 2H); 3,43 (d, J = 6,5 Hz : 2H); 4,25  
25 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,54 (ddd, J = 8-5 et 1 Hz : 1H); 8,18 (ddd, J = 8-2,5 et 1,5 Hz : 1H); 8,90 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H); 9,11 (dd, J = 2,5 et 1 Hz : 1H)].



La 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]}-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl} pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,8 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-3-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, de 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 0,22 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,8 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient 0,50 g de 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]}-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre crème.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-3-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 3,3 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, de 3,5 g de 3-méthylsulfonyl-pyridine, et de 2,4 g de tertibutylate de potassium. On obtient 1,4 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-3-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, sous la forme d'une poudre blanche.

La 3-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 33 g de tungstate de sodium, de 10 cm<sup>3</sup> d'eau, de 0,25 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%, de 9,5 g de 3-méthylsulfonyl-pyridine, de 15 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 30% puis de 2 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque à 32% et de 2 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse à 37,5% d'hydrogénosulfite de sodium. L'huile brute obtenue est cristallisée avec 20 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, les cristaux sont filtrés, essorés, et séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 4,5 g de 3-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme de cristaux blancs. PF = 58°C.

La 3-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A un mélange chauffé à 80°C, sous argon, de 9,4 g de 3-aminopyridine et de 100 cm<sup>3</sup> de diméthyldisulfure, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de nitrite d'isoamyle. Après 2 heures d'agitation à 90°C, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C, puis purifié par distillation fractionnée sous pression réduite.

On obtient 8,4 g de 3-méthylsulfanyl-pyridine, sous la forme d'un liquide jaune pâle, PE = 90°C/30 mm de mercure.

### Exemple 22

La 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine peut  
5 être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,15 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, 20 cm<sup>3</sup> d'un mélange 50/50 de dichlorométhane et d'éthanol, et de 80 mg d'hydroborure de sodium. On obtient 0,13 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une  
10 poudre blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 2,75 à 2,90 (mt : 1H); 2,88 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,42 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,75 (d large, J = 6 Hz : 2H); 8,93 (d large, J = 6 Hz : 2H)].

La 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}  
15 pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,8 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-4-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, de 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 0,22 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,8 g de 4-diméthylaminopyridine. Le produit brut est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice  
20 (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,42 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-  
25 azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre cristalline blanche.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-4-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 2,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, de 2,6 g de 4-méthylsulfonyl-pyridine, et de 1,8 g de tertibutylate de potassium. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 30 cm, diamètre 3 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 27 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une poudre crème que l'on recristallise dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Les cristaux sont filtrés, essorés, et séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,4 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-4-yl-sulfonylméthyl)azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs PF = 130°C

La 4-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 14 g de tungstate de sodium, de 4 cm<sup>3</sup> d'eau, de 0,05 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%, de 3,3 g de 4-méthylsulfonyl-pyridine, de 6,5 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 30% puis de 0,25 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque à 32% et de 1 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse à 37,5% d'hydrogénosulfite de sodium. L'huile brute obtenue est cristallisée avec 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, les cristaux sont filtrés, essorés, et séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,6 g de 4-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme de cristaux blancs.

La 4-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 11,0 g de 4-mercaptopyridine, de 105 cm<sup>3</sup> d'hydroxyde de sodium 1N, et de 6,2 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle. L'huile brute obtenue, est purifiée par distillation sous pression réduite. On obtient

4,0 g de 4-méthylsulfanyl-pyridine, sous la forme d'une pâte blanche, pEb = 120°C/45 mm de mercure.

### Exemple 23

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,50 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthylène]azétidine dissous dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, on ajoute sous argon 78 mg de borohydrure de sodium. Après 24 heures d'agitation, on ajoute 80 cm<sup>3</sup> d'eau et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, décante, lave avec 80 cm<sup>3</sup> d'eau puis 80 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,02-0,04 mm, hauteur 20 cm, diamètre 14 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 60 à 82 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,29 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 2,75 à 2,95 (mt : 1H); 2,88 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,41 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,26 (s : 1H); 7,13 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,44 (mt : 2H)].

### Exemple 24

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthylène]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : à 18,8 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidine-3-

ol dissous dans 800 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane à température ambiante, on ajoute 4,3 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle puis, par petites portions, 16 g de 4-diméthylamino pyridine. Après 22 heures, le mélange réactionnel est lavé avec 3 fois 700 cm<sup>3</sup> d'eau puis 700 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (25 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,02-0,04 mm, hauteur 36 cm, diamètre 8,5 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 148 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,79 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthylène]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 3,91 (mt : 2H); 4,28 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); 6,15 (mt : 1H); 7,08 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,40 (mt : 8H); 7,40 (mt : 2H)].

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : à une solution de 13,2 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfone dans 800 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on additionne goutte à goutte 42,9 cm<sup>3</sup> de butyllithium 1,6M dans l'hexane. Après 0,5 heure à -70°C et 0,5 heure à -30°C, on additionne goutte à goutte à -70°C, 14 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dissous dans 150 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Après 3 heures à -70°C, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 400 cm<sup>3</sup> d'eau puis 400 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (25,14 g) est chromatographié sur une colonne de gel d

silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 31 cm, diamètre 7,5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm<sup>3</sup>. Les fractions 13 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après cristallisation dans l'éther éthylique, filtration et séchage, on obtient 4,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidin-3-ol sous la forme d'un solide blanc.

La (3,5-difluorophényl)méthylsulfone peut être préparée en opérant de la façon suivante : à une solution de 13,3 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfure dissous dans 450 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 225 cm<sup>3</sup> d'eau et, par petites quantités à 5°C, 56,3 g d'oxone<sup>®</sup>. Après 20 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane et de l'eau et décanté. La phase organique est lavée 2 fois avec 700 cm<sup>3</sup> d'eau puis 700 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 13,2 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfone sous la forme d'un solide blanc.

Le (3,5-difluorophényl)méthylsulfure peut être préparé en opérant de la façon suivante : à 11,8 cm<sup>3</sup> de 1-bromo-3,5-difluorobenzène dilué dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, on ajoute goutte à goutte à -70°C goutte 64 cm<sup>3</sup> de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane. Après 0,5 heure à -70°C, on additionne goutte à goutte à -70°C, 14,2 g de méthylthiosulfonate de S-méthyle dissous dans 60 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Après 3 heures à -70°C puis 18 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 300 cm<sup>3</sup> d'eau puis 300 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On

obtient 13,3 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfure sous la forme d'une huile jaune.

### Exemple 25

A une solution de 0,40 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-(phénylsulfanyl)-azétidine dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute à  
5 température ambiante 0,25 g d'acide métachloroperbenzoïque. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé par 30 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite  
10 (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 25 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 en volume et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>, les fractions 9 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression  
15 réduite (2,7 kPa), reprises dans l'heptane pour isoler 100 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(RS)-phénylsulfanyl]-azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 3,01 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,32 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,45 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,59 (mt : 1H); 4,45 (s large : 1H); de 7,15 à 7,65 (mts : 13H)].

### 20 Exemple 26

A une solution de 0,80 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-(phénylsulfanyl)-azétidine dans 3,4 cm<sup>3</sup> d'eau, 3,4 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, 3,4 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 1,7 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique, on ajoute en plusieurs fois 1,2 g d'oxone<sup>®</sup>. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange  
25 réactionnel est dilué avec 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, lavé par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de

gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 en volume et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>, les fractions 9 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), reprises dans l'heptane, le solide filtré et séché pour isoler 0,23 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-(phénylsulfonyl)-azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 3,35 à 3,50 (mt : 4H); 3,96 (mt : 1H); 4,44 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,57 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,68 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,88 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

### Exemple 27

A une solution de 0,6 g de 5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle dans 70 cm<sup>3</sup> de méthanol refroidie vers 0°C on ajoute 43,5 mg de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à cette température, puis 5 heures à 20°C avant d'être à nouveau refroidi vers 0°C et additionné de 8,7 mg de borohydrure de sodium. Après 18 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est additionné de 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange est décanté, la phase organique lavée avec deux fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70 /30 en volumes)]. On obtient 0,18 g de (RS)-5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,60 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,86 (s : 3H); 3,14 (mt : 2H); de 3,20 à 3,35 (mt : 1H); 3,45 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,82



(s : 3H); 4,47 (s : 1H); 5,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 7,28 (d, J = 4 Hz : 1H); de 7,30 à 7,50 (mt : 8H); 7,72 (d, J = 4 Hz : 1H)].

Le 5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière  
5 suivante : à une solution de 6,12 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 5,15 g de 5-(méthylsulfonylméthyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle, puis la suspension obtenue est refroidie à -70°C. On  
ajoute successivement 2,47 g de *tert*-butylate de potassium, puis après  
10 1 heure 30 à cette température une solution de 1,7 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle dans 8 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique en 2 minutes. Le milieu réactionnel est maintenu 1 heure à -70°C, puis on laisse remonter la température vers 20°C avant de couler 80 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le tétrahydrofurane est chassé sous pression réduite et le résidu aqueux  
15 obtenu est extrait par 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange est décanté, la phase organique est lavée avec 3 fois 80 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70 /30 en volumes)]. On obtient  
20 1,6 g de 5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle sous la forme d'une meringue couleur crème.

Le 5-(méthylsulfonylméthyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : A la solution de 73 g de 5-  
25 (bromométhyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle dans 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol on ajoute 31,7 g de méthylsulfinate de sodium et la suspension obtenue est chauffée au reflux pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est extrait par quatre fois 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont

lavées successivement avec 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 250 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées d'une manière incomplète sous pression réduite. Le solide apparu est isolé par filtration, rincé par trois fois 25 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle glacé et fournit 21,4 g de 5-(méthylsulfonylméthyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle sous forme d'une poudre de couleur crème.

Le 5-(bromométhyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle peut être préparé selon la méthode décrite par Wityak J. et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1995), 5(18), 2097-100.

#### 10 Exemple 28

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonylméthyl]-azétidin-3-yl-cyclopropyl-amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 3 g de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, à une température voisine de 24°C, sous atmosphère inerte d'argon, on ajoute 2,52 cm<sup>3</sup> de cyclopropylamine. Après 39 heures à une température voisine de 24°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (3 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,26 g d'une meringue jaune-pâle que l'on reprend avec 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 2,52 cm<sup>3</sup> de cyclopropylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 21°C, sous atmosphère inerte d'argon, pendant 87 heures, puis concentrée sous 3 mbar à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,64 g de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl-cyclopropyl-amine sous forme d'une meringue jaune-pâle [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,29 (mt : 1H); de 0,40 à 0,75 (mt : 3H); 2,50 (mt : 1H); 2,73 (s : 3H); 2,90 (mf : 1H); de 3,45 à 3,70 (mt : 3H); 4,36 (s large : 1H); de

4,60 à 4,80 (mf étalé : 1H); 6,87 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 10H)].

### Exemple 29

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 0,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, à une température voisine de 21°C, sous atmosphère inerte d'argon, on ajoute 0,076 cm<sup>3</sup> de 1-(2-aminoéthyl)pyrrolidine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 21°C, sous atmosphère d'argon, pendant 22 heures, concentrée sous flux d'air à une température voisine de 42°C, puis le résidu brut obtenu est séché sous pression réduite (environ 3 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine sous forme d'une meringue ocre [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 1,75 à 1,95 (mt : 4H); de 2,55 à 2,85 (mt : 6H); 2,79 (s : 3H); 2,91 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 3,06 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,17 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,32 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,41 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,56 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 7,22 (s : 4H); 7,25 (s : 4H); 7,34 (mt : 2H)].

### Exemple 30

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthanesulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthyl-amine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et 0,3 cm<sup>3</sup> d'une solution de méthylamine dans le

tétrahydrofuranne (solution 2M). On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthyl-amine sous forme d'une gomme jaune [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 2,00 à 2,20 (mf étalé : 1H); 2,62 (s : 3H); 2,76 (s : 3H);  
5 3,04 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,18 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,37 (AB, J = 9 Hz : 2H); 4,31 (s : 1H); 4,55 (s : 1H); 6,89 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,22 (s : 4H); 7,24 (s : 4H); 7,32 (mt : 2H)].

### Exemple 31

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine peut être préparée selon  
10 l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, et 0,0596  $\text{cm}^3$  d'isobutylamine. On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-  
15 3-yl}-isobutyl-amine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,01 (2 d, J = 7 Hz : 6H); de 1,70 à 2,15 (mf étalé : 1H); 1,76 (mt : 1H); 2,51 (dd, J = 10,5 et 7 Hz : 1H); 2,76 (s : 3H); 2,80 (dd, J = 10,5 et 6 Hz : 1H); 3,01 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,14 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,32 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,44 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,58 (s : 1H);  
20 6,88 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H); 7,35 (mt : 2H)].

### Exemple 32

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-éthyl-amine peut être préparée selon  
l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5  $\text{cm}^3$  de  
25 dichlorométhane, et 0,3  $\text{cm}^3$  d'une solution d'éthylamine dans le tétrahydrofuranne (solution 2M). On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-

méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl)-éthyl-amine sous forme d'une gomme jaune [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,22 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$  : 3H); de 2,70 à 2,85 (mt : 2H); 2,77 (s : 3H); de 2,95 à 3,10 (mf : 1H); 3,05 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H); 3,17 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H); 3,33 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H); 3,40 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,54 (s : 1H); 6,89 (tt,  $J = 9$  et  $2,5 \text{ Hz}$  : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H); 7,34 (mt : 2H)].

### Exemple 33

La (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N',N'-diméthyl-ethane-1,2-diamine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, et 0,0659  $\text{cm}^3$  de N,N-diméthyléthylènediamine. On obtient la (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N',N'-diméthyl-ethane-1,2-diamine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,32 (s : 6H); 2,53 (t,  $J = 6 \text{ Hz}$  : 2H); 2,79 (s : 3H); 2,94 (t,  $J = 6 \text{ Hz}$  : 2H); 3,06 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H); 3,16 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H); 3,30 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H); 3,41 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,55 (s : 1H); 6,88 (tt,  $J = 9$  et  $2,5 \text{ Hz}$  : 1H); 7,21 (s : 4H); 7,24 (s : 4H); 7,34 (mt : 2H)].

### Exemple 34

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthane-sulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une suspension de 400 mg de magnésium en tournures dans 2,5  $\text{cm}^3$  de diéthyléther anhydre, est ajouté, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de  $24^\circ\text{C}$ , quelques gouttes d'iodure de méthyle pur puis 1  $\text{cm}^3$  d'iodure de méthyle en solution dans 22,5  $\text{cm}^3$  de diéthyléther. La suspension obtenue est agité 30 minutes à une température voisine de

24°C, puis refroidie à une température voisine de 0°C par un mélange glace + eau. On ajoute, à une température voisine de 0°C, 1,65 g de complexe CuBr.Me<sub>2</sub>S, puis le mélange réactionnel est agité 15 minutes à une température voisine de 0°C. A la suspension jaune obtenue est ajoutée, à  
5 une température voisine de 0°C, une solution de 0,5 g de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans un mélange de 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et 1 cm<sup>3</sup> de diéthyléther. La suspension obtenue est agitée 4 heures à une température voisine de 0°C, puis à une température voisine de 25°C pendant 16 heures.  
10 La suspension noire obtenue est diluée avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 15 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté garni de Céélite, le résidu solide est rincé avec de l'acétate d'éthyle puis de l'eau. Après décantation du filtrat, la phase organique est séparée, lavée avec de 10 cm<sup>3</sup> d'eau, 10 cm<sup>3</sup> d'une solution  
15 aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtré sur verre fritté, et concentrée sous pression réduite (20 mbar) à une température voisine de 43°C. On obtient ainsi 550 mg d'une meringue orangée qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [14 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par  
20 un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de  
25 40°C, on obtient 290 mg d'une meringue blanche qui est dissoute dans 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre et mise en réaction avec 500 mg de résine thiophénol (fournisseur Argonaut, 1,45 mMol/g) et 1 g de résine éthylène-diamine (0.8mMol/g) pendant 38 heures à une température voisine d  
30 20°C. La suspension est filtrée sur verre fritté, les résines sont rincées avec du dichlorométhane, et le filtrat est concentré sous pression réduite

- (5 mbar) à une température voisine de 43°C. On obtient 272,8 mg d'une meringue blanche qui est dissoute dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et mise en réaction avec 1 cm<sup>3</sup> d'éthylènediamine pendant 72 heures à une température voisine de 24°C. Le résidu brut obtenu est repris avec 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 10 cm<sup>3</sup> d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée avec 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 10 cm<sup>3</sup> d'eau, 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée sous pression réduite (8 mbar) à une température voisine de 42°C. On obtient 263,4 mg d'une meringue jaune-pâle qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [7 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 191,4 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,75 (s : 3H); 2,67 (s : 3H); 2,74 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 2,93 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 3,21 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,46 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,33 (s large : 2H); 6,87 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,12 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 35

- La (RS)-1-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-4-méthyl-pipérazine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 99 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-

azétidin dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, on ajoute 128 mg de 1-(éthanethiol-2-yl)-4-méthyl-pipérazine. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 706 mg de résine de Merrifield (1,7 mMol/g). Après une nuit d'agitation à une

5 température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, et la résine est rincée avec 2 fois 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 125 mg d'une huile blanche que l'on purifie par chromatographie sur silice (13 cm<sup>3</sup> de silice 0,06-0,2 mm), en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (0-100 puis 5-95 en volumes). Les

10 fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 62 mg de (RS)-1-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-4-méthyl-pipérazine sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,15 (s : 3H); 2,30

15 et 2,41 (2mfs : 8H); 2,55 (mt : 2H); 2,85 (s : 3H); 3,02 (mt : 2H); 3,09 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,38 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,42 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,79 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,68 (s : 1H); 5,37 (s : 1H); de 7,30 à 7,50 (mt : 11H)].

### Exemple 36

La (RS)-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-diméthyl-amine peut être

20 préparée en opérant comme dans l'exemple 35, à partir de 99 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 84 mg 2-(diméthylamino)-éthanethiol, et 706 mg de résine de Merrifield (1,7 mMol/g). On obtient ainsi 36 mg (RS)-

25 (2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-diméthyl-amine sous forme de poudre blanc cassé.

### Ex mple 37



- La (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-éthyl-amine peut être préparée de la manière suivante : Une solution de 40 mg de (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidine dans 0,1125 cm<sup>3</sup> d'éthylamine (solution 2M dans le tétrahydrofurane), contenant un grain d'iodure de sodium, est agitée à une température voisine de 20°C pendant 2 heures, puis diluée avec 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique séparée est lavée avec 5 cm<sup>3</sup> d'eau, 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée sous pression réduite (15 mbar) à une température voisine de 40°C. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 17 mg de (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-éthyl-amine sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 1,11 (t, J = 7 Hz : 3H); de 2,10 à 3,55 (mt : 8H); 2,95 (s : 3H); 4,44 (s : 1H); 5,09 (s : 1H); de 7,10 à 7,55 (mt : 11H)].
- La (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 590 mg de (RS)-[4-((4-Chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidin-1-yl)-méthyl]-phényl]-méthanol dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, on ajoute, à une

- température voisine de 21°C, 0,525 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyl-éthylamine puis 0,19 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthane sulfonyle. Après 1 heure à une température voisine de 21°C, on ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'un mélange méthanol/dichlorométhane (2,5/97,5 en volumes), puis après 5 minutes, le
- 5 mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (20mbar) à une température voisine de 40°C. La meringue jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (50 g de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 3 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 1/99 en volumes) en recueillant des
- 10 fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 421,2 mg de (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3,5-difluorophényl]-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidine sous forme d'une meringue jaune.
- 15 Le (RS)-[4-((4-Chlorophényl)-{3-[[3,5-difluorophényl]-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidin-1-yl}-méthyl)-phényl]-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 420 mg de (RS)-4-((4-chlorophényl)-{3-[[3,5-difluorophényl]-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidin-1-yl}-méthyl)-
- 20 benzaldéhyde dans 7 cm<sup>3</sup> de méthanol, refroidie à une température voisine de 0°C (glace + eau) sont ajoutés par portions 49 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 2 heures à une température voisine de 0°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (15 mbar) à une température voisine de 35°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (40 g de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 3 cm),
- 25 en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (1/99 puis 2,5/97,5 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 418 mg de (RS)-[4-((4-Chlorophényl)-{3-[[3,5-

diffuorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidin-1-yl)-méthyl)-phényl]-méthanol sous forme d'une meringue blanche.

### Exemple 38

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, et 0,05 cm<sup>3</sup> d'isobutylamine. On obtient 57 mg de la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine sous forme d'une meringue jaune-pâle [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,01 (d, J = 7,5 Hz : 6H); 1,76 (mt : 1H); 2,47 (dd, J = 10,5 et 7,5 Hz : 1H); de 2,75 à 2,85 (mt : 1H); 2,79 (s : 3H); 2,82 (dd, J = 10,5 et 5,5 Hz : 1H); 3,00 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,10 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,31 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,40 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,74 (s : 1H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,15 à 7,25 (mt : 6H); 7,96 (s large : 1H); 8,31 (s large : 2H)].

### Exemple 39

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-cyano-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 99 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 2,5 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, à une température voisine de 20°C, on ajoute 17 mg de cyanure de potassium. La solution jaune, puis marron, obtenue est chauffée 15 minutes à une température voisine de 40°C, puis refroidie à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis repris avec 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, lavé avec 3 fois 5 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de

magnésium, filtré et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 100 mg d'une pâte jaune que l'on purifie par chromatographie sur silice (10 cm<sup>3</sup> de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 1 cm), en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions ne contenant que le produit  
5 cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 60 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-cyano-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une pâte jaune [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,94 (s : 3H); 3,07 (d, J = 7,5 Hz : 1H); de 3,20 à 3,40 (mt : 1H); 3,61 (d large, J = 7,5 Hz : 1H);  
10 3,68 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,64 (s : 1H); 5,51 (s : 1H); de 7,25 à 7,50 (mt : 11H)].

#### Exemple 40

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-(1-cyclopropyl-éthyl)-amine peut  
15 être préparée de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,03 cm<sup>3</sup> de cyclopropylméthylcétone, 0,006 cm<sup>3</sup> d'acide acétique puis 32 mg de  
20 triacétoxyborohydrure de sodium. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 18 heures, puis on ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 60 mg d'une huile visqueuse jaune qui est triturée par de l'oxyde  
25 d'isopropyle, de l'éther de pétrole. Après séchage sous 0,1 mbar, on obtient 55 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sur silice (4 cm<sup>3</sup> de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 1,2 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 5/95 en volumes).

Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite, et repurifiées par chromatographie sur silice (4 cm<sup>3</sup> de silice 0,04-0,063 mm contenus dans une colonne de diamètre 1,2 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 1/99 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec. On obtient ainsi 20 mg de (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-(1-cyclopropyl-éthyl)-amine [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : On observe un mélange de diastéréoisomère, de 0,00 à 0,30 et de 0,40 à 0,80 (mts : 5H); 1,09 et 1,17 (2d, J = 6,5 Hz : 3H en totalité); 1,87 (mt : 1H); de 2,55 à 2,75-de 2,75 à 2,95 et de 3,25 à 3,55 (mts : 4H); 2,68 (s : 3H); 3,12 (d, J = 8,5 Hz : 1H); de 3,80 à 3,90 (mt : 1H); 4,42 et 4,43 (2s : 1H en totalité); 4,79 et 4,84 (2s : 1H en totalité); 6,89 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,16 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

La (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 250 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-cyano-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, refroidie à une température voisine de 0°C, est ajouté goutte à goutte 1,27 cm<sup>3</sup> d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium 1,5 M dans le tétrahydrofurane. Après 30 minutes à une température voisine de 0°C, puis 4 heures à une température voisine de 20°C, la solution est de nouveau refroidie à une température de 0°C. On ajoute successivement 6,35 cm<sup>3</sup> d'eau, puis 1,06 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique aqueux (12N). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,42 g d'une huile jaune foncé que l'on purifie par chromatographie sur silice (40 cm<sup>3</sup> de silice 0,063-0,2 mm contenus dans une

colonne de diamètre 2,7 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 5/95 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 110 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine.

#### Exemple 41

Le (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-isobutyramide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,0187 cm<sup>3</sup> d'acide isobutyrique, 0,032 cm<sup>3</sup> de 1,3-diisopropylcarbodiimide et 2,5 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 72 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, on ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'eau, on décante, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 16 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-isobutyramide sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,22 (d, J = 7 Hz : 6H); 2,46 (mt : 1H); 2,69 (s : 3H); 2,99 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,23 (AB, J = 8,5 Hz : 2H); 3,40 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,57 (dd,

J = 14 et 4,5 Hz : 1H); 4,09 (dd, J = 14 et 7,5 Hz : 1H); 4,34 (s : 1H); 4,35 (s : 1H); 6,71 (dd, J = 7,5 et 4,5 Hz : 1H); 6,95 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,10 à 7,35 (mt : 10H)].

#### Exemple 42

5 Le (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-cyclopropanecarboxamide peut être préparée d'une manière semblable à l'exemple 39 à partir de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthane-sulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine, 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane  
10 anhydre, 0,0167 cm<sup>3</sup> d'acide cyclopropanecarboxylique, 0,032 cm<sup>3</sup> de 1,3-diisopropylcarbodiimide et 2,5 mg de 4-diméthylaminopyridine. On obtient 28 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-cyclopropanecarboxamide sous forme d'une poudre beige [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm)  
15 : 0,81 (mt : 2H); 1,01 (mt : 2H); de 1,35 à 1,55 (mt : 1H); 2,70 (s : 3H); 3,02 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,21 (AB limite, J = 8 Hz : 2H); 3,45 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,62 (dd, J = 14 et 4,5 Hz : 1H); 4,10 (dd, J = 14 et 7,5 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,36 (s : 1H); 6,75 (dd, J = 7,5 et 4,5 Hz : 1H); 6,95 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 10H)].

#### 20 Exemple 43

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diéthyl-amine peut être préparée d'une manière semblable à l'exemple 40 à partir de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-  
25 azétidin-3-yl}-méthylamine, 2 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane, 0,017 cm<sup>3</sup> d'acétaldéhyde, 0,006 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 32 mg de triacétoxyborohydrure de sodium. On obtient ainsi 12 mg de (RS)-{1-[bis-(4-

chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl]-diéthyl-amine sous forme d'une poudre blanc cassé [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,00 (t,  $J = 7$  Hz : 6H); 2,49 (q,  $J = 7$  Hz : 4H); 2,54 (d,  $J = 13,5$  Hz : 1H); 2,69 (s : 3H); 2,76 (d large,  $J = 7,5$  Hz : 1H); 3,07 (d large,  $J = 7,5$  Hz : 1H); 3,15 (d,  $J = 13,5$  Hz : 1H); 3,24 (d large,  $J = 7,5$  Hz : 1H); 4,06 (d large,  $J = 7,5$  Hz : 1H); 4,35 (s : 1H); 5,02 (s : 1H); 6,91 (mt : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 10H)].

#### Exemple 44

Le (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-méthanesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle, à une température voisine de 20°C, on ajoute 150 mg de résine IRA-68 anhydre, puis 0,012  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylsulfonyle. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,001  $\text{cm}^3$  d'eau puis 150 mg de résine IRA-68 anhydre. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, et le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 81 mg d'une pâte jaune qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 25 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-méthanesulfonamide sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,70 (s : 3H); de 2,95 à 3,10 (mt : 2H); 3,05



(s : 3H); 3,22 (d large, J = 8 Hz : 1H); 3,52 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,74 (dd, J = 13,5 et 8 Hz : 1H); 3,90 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz : 1H); 4,23 (s : 1H); 4,46 (s : 1H); 5,54 (mt : 1H); 7,00 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,05 à 7,35 (mt : 10H)].

#### 5 Exemple 45

La (RS)-1-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-3-isopropyl-urée peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,0197 cm<sup>3</sup> d'isocyanate d'isopropyle. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,05 cm<sup>3</sup> d'eau, puis après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est séché sur sulfate de magnésium, filtré, et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu (75 mg) est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 16 mg de (RS)-1-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-3-isopropyl-urée sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,17 (d, J = 7 Hz : 6H); 2,68 (s : 3H); 3,00 (d large, J = 8,5 Hz : 1H); 3,11 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,17 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,46 (d large, J = 8,5 Hz : 1H); 3,64 (dd, J = 14 et 5 Hz : 1H); 3,86 (mt : 1H); 3,96 (dd, J = 14 et 7,5 Hz : 1H); 4,15 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,43 (s : 1H); 5,11 (mt : 1H); 6,94 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,10 à 7,30 (mt : 10H)].

**Exemple 46**

L'ester d'isobutyl de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-carbamique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-  
5 [bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm<sup>3</sup> de pyridine, à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,016 cm<sup>3</sup> de chlorofomiate d'isobutyle. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 68 mg d'une pâte jaune qui  
10 est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une  
15 température voisine de 40°C, on obtient 14 mg de l'ester d'isobutyl de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-carbamique sous forme d'une poudre blanc cassé [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,96 (d, J = 7 Hz : 6H); 1,95 (mt : 1H); 2,68 (s : 3H); 3,04 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,19 (s : 2H); 3,51  
20 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,75 (dd, J = 14 et 5 Hz : 1H); de 3,80 à 4,00 (mt : 3H); 4,30 (s : 1H); 4,34 (s : 1H); 5,63 (mf : 1H); 6,95 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,10 à 7,30 (mt : 10H)].

**Exemple 47**

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diméthyl-amine peut être  
25 préparée de la manière suivante : A une solution de 52 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est ajouté, à une

température voisine de 20°C, 138 mg de carbonate de potassium puis 0,0075 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle. Après agitation pendant une nuit à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté, le solide est rincé avec du dichlorométhane, et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu brut obtenu (90 mg) est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 11 mg de (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diméthyl-amine [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,18 (s : 6H); 2,30 (d, J = 13 Hz : 1H); de 4,65 à 4,78 (mt : 1H); 2,70 (s : 3H); 2,98 (d, J = 13 Hz : 1H); 3,09 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,32 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,11 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,35 (s : 1H); 4,94 (s : 1H); 6,92 (mt : 1H); de 7,10 à 7,40 (mt : 10H)].

#### Exemple 48

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 400 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine dans 4,5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 25,5 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 26 mg de tétrahydroborure de sodium. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 4,5 heures, puis à une température voisine de 50°C pendant 3 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le dépôt blanc obtenu est

- repris avec 2 cm<sup>3</sup> d'eau et 2cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est concentrée sous pression réduite, et la meringue jaune obtenue est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 14 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,56 (mt : 1H); 2,58 (s : 3H); 3,20 (mt : 2H); de 3,35 à 3,55 (mt : 1H); 3,66 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,81 (s : 3H); 4,21 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 4,26 (s large : 1H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 10H)].
- La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 à partir de 1 g de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[méthylsulfonyl-(4-methoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol, 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,229 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle et 722 mg de 4-diméthylamino-pyridine. Après purification par chromatographie sur silice à pression atmosphérique (100 g de silice, granulométrie 0,063-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 3 cm), en éluant avec du dichlorométhane), les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 650 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine sous forme d'une gomme jaune.

Le (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[méthylsulfonyl-(4-methoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans

l'exemple 1 à partir de 19,6 cm<sup>3</sup> de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane, 5,7 g de 4-méthoxybenzyl méthyl sulfone et 8,71 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-one dans 450 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On obtient ainsi 8,3 g de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[méthylsulfonyl-  
5 (4-methoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol sous forme d'un solide beige.

La 4-méthoxybenzyl-méthyl-sulfone peut être préparée en opérant comme décrit dans l'exemple 27, à partir de 13,6 cm<sup>3</sup> de chlorure de 4-méthoxybenzyle, 30 mg d'iodure de sodium, 14,4 g de méthylsulfinat de sodium dans 125 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient ainsi 5,75 g de 4-méthoxybenzyl-  
10 méthyl-sulfone sous forme d'une poudre blanche.

#### Exemple 49

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylmorpholine peut être préparé de la manière suivante : A 37 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl) méthyl]-  
15 azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C, 252 mg d'EDCI supporté (2,3 équivalents, le réactif EDCI supporté est commercial, et peut être également préparé selon la référence suivante : M. Desai, L. Stramiello, Tetrahedron Letters, 34, 48, 7685-7688 (1993)), 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, 0,006 cm<sup>3</sup> de  
20 morpholine, puis 0,010 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Après 12 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté. Le filtrat est lavé avec 2 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 15 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-  
25 chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylmorpholine sous forme d'une meringue beige [Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : de 2,60 à 3,80 (mt : 13H); 3,93 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); de 6,65 à 6,85 (mt : 3H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

**Exemple 50**

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A  
5 une solution de 250 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl) méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 10cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 0,070 cm<sup>3</sup> de cyclohexylamine, 144 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,141 cm<sup>3</sup> de  
10 triéthylamine, puis 4 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (25cm<sup>3</sup>) garnie avec 12 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee avec un mélange dichlorométhane-éther de pétrole (80-20 en volumes)  
15 à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 1,5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 11 à 17 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 169 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexyl-  
acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300  
20 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,45 (mt : 6H); de 1,50 à 1,90 (mt : 4H); 2,66 (mt : 1H); 2,90 (mt : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,52 (d, J = 10,5 Hz : 1H); de 3,60 à 3,80 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,25 (d large, J = 8 Hz : 1H); 6,90 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

**Exemple 51**

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpipéridine peut être préparé de la manière suivante : A un

solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,012 cm<sup>3</sup> de pipéridine, 29 mg de chlorhydrate de 1-  
5 (3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) en éluant au dichlorométhane à l'aide d'une  
10 pompe Duramat. Les fractions comprises entre 8 et 15 cm<sup>3</sup> sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14 mg  
(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpipéridine sous forme d'une poudre blanche cristalline [Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,95 à 1,15 et de 1,30  
15 à 1,50 (2mts : 6H en totalité); 2,74 (mt : 2H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); de 3,30 à 3,45 (mt : 4H); de 3,55 à 3,70 (mt : 1H); 3,95 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 52

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-  
20 phényl)-N-acétylpyrrolidine peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,010 cm<sup>3</sup> de pyrrolidine, 0,023 cm<sup>3</sup> de  
25 diisopropylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures, Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-

0,063 mm) en éluant au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 11 et 19 cm<sup>3</sup> sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 29 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-

- 5 acétylpyrrolidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : de 1,75 à 2,00 (mt : 4H); 2,74 (mt : 2H); de 3,00 à 3,30 (mt : 3H); de 3,35 à 3,60 (mt : 4H); 3,80 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

#### 10 Exemple 53

- Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2cm<sup>3</sup>
- 15 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,009 cm<sup>3</sup> de cyclopropylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le
- 20 milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 29 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-
- 25 chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropyl acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,40 (mt : 2H); 0,74 (mt : 2H); 2,64 (mt : 2H); 2,89 (dd, J = 7,5 et 5 Hz : 1H); 3,08 (mt : 2H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,51



(d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 5,50 (mf : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

#### Exemple 54

5 Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexyl-N-méthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont  
10 ajoutés successivement 0,016 cm<sup>3</sup> de N-méthylcyclohexylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec  
15 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 17 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexyl-N-  
20 méthylacétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (250 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, à une température de 373K, δ en ppm) : de 0,98 à 1,85 (mt : 10H); de 2,60 à 3,05 (mt : 8H); 3,26 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,25 (d large, J = 9 Hz : 1H); 4,45 (s : 1H); 7,00 (mt : 3H); de 7,25 à 7,45 (mt : 8H)].

#### 25 Exemple 55

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(tétrahydrofuran-2-ylméthyl)-acétamide p ut être préparé de la manière

suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurfurylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 27 mg de 2(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(tétrahydrofuran-2-ylméthyl)-acétamide sous forme d'une solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 1,65 à 1,95 (mt : 4H); 2,64 (mt : 1H); 2,89 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,20 (mt : 3H); de 3,30 à 3,60 (mt : 2H); 3,58 (d, J = 10,5 Hz : 1H); de 3,65 à 3,95 (mt : 3H); 4,25 (s : 1H); 5,81 (mt : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

#### Exemple 56

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,016 cm<sup>3</sup> d'aminoéthylmorpholine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le

milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée successivement avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup> pour les fractions 1 à 12, puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup> pour les fractions 12 à 27. Les fractions 13 à 27 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 34 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,33 (t large, J = 5 Hz : 4H); 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,65 (mt : 1H); de 2,85 à 3,20 (mt : 3H); 3,25 (q large, J = 7 Hz : 2H); 3,43 (mt : 1H); 3,57 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,61 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,98 (mf : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 57

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(1-éthylpyrrolidin-2-ylméthyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,018 cm<sup>3</sup> d'aminométhyléthylpyrrolidine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4 cm<sup>3</sup> de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane

entr 0 et 6 cm<sup>3</sup> puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes). Les fractions contenant le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. La pâte jaune ainsi obtenue est reprise par 2 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, puis par 5 2 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après agitation, le mélange est congelé, la phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est repris par 2 cm<sup>3</sup> d'oxyde de di-isopropyle puis est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 38 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(1-éthylpyrrolidin-2-ylméthyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, δ en ppm) : 0,96 et 1,17 (2t, J = 7,5 Hz : 3H en totalité); de 1,60 à 2,00 (mt : 4H); de 2,50 à 2,95-de 3,10 à 3,85 (mts : 11H); de 3,95 à 4,10 (mt : 1H); 4,10 et 4,14 (2d, J = 10,5 Hz : 1H en totalité); 5,18 et 5,25 (2s 10 larges : 1H en totalité); 6,66 (mt : 1H); de 6,80 à 7,00 (mt : 2H); de 7,15 à 7,45 (mt : 8H)].

### Exemple 58

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N- isobutylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une 20 solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,012 cm<sup>3</sup> d'isobuthylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine 25 et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 5 cm<sup>3</sup> de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au

dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane entre 0 et 6 cm<sup>3</sup> puis avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi  
5 40 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, δ en ppm) : 0,75 (d, J = 7,5 Hz : 6H); 1,62 (mt : 1H); 2,61 (mt : 1H); de 2,70 à 2,95 (mt : 3H); 3,03 (mt : 2H); 3,22 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,83 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,45 (s : 1H);  
10 7,00 (mt : 2H); 7,08 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,45 (mt : 8H); 8,11 (t, J = 6 Hz : 1H)].

#### Exemple 59

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N,N-diméthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une  
15 solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutées successivement 0,060 cm<sup>3</sup> de diméthylamine en solution 2M dans le tétrahydrofurane, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-  
20 éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4,4 cm<sup>3</sup> de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un  
25 appareil à vide, élution au dichlorométhane entre 0 et 6 cm<sup>3</sup> puis avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 13 mg de (RS)-2-{1-[bis-

(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N,N-diméthylacétamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 2,70 à 2,80 (mt : 2H); 2,92 (s : 3H); 2,95 (s : 3H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,38 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 1H); 3,96 (d,  $J = 10$  Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 6,69 (tt,  $J = 9$  et  $2,5$  Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 60

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-benzylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ , sont ajoutés successivement 0,013  $\text{cm}^3$  de benzylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028  $\text{cm}^3$  de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$  pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4,4  $\text{cm}^3$  de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane entre 0 et 6  $\text{cm}^3$  puis avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à  $40^\circ\text{C}$ . On obtient ainsi 37 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-benzylacétamide sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,67 (mt : 1H); 2,93 (mt : 1H); 3,11 (mt : 2H); 3,43 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 1H); 3,62 (d,  $J = 10,5$  Hz : 1H); 4,26 (s :

1H); 4,38 (mt : 2H); 5,71 (mt : 1H); 6,71 (t large, J = 9 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,10 à 7,40 (mt : 13H)].

### Exemple 61

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-  
5 N-cyclohexylméthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A  
une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide{1-[bis-(4-  
chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2cm<sup>3</sup>  
de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont  
ajoutés successivement 0,016 cm<sup>3</sup> d'aminométhylcyclohexane, 29 mg de  
10 chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de  
triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue  
est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le  
milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3  
g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee au  
15 dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions  
de 2 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 3 sont réunies et concentrées à sec sous pression  
réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 49 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-  
chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylméthyl-  
acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300  
20 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,75 à 1,75 (mt : 11H); 2,65 (mt : 1H); de 2,85 à  
3,15 (mt : 5H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,57 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27  
(s : 1H); 5,40 (mt : 1H); 6,71 (t large, J = 9 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,15 à  
7,40 (mt : 8H)].

### Exemple 62

25 Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-  
N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acétamide peut être préparé de la manière  
suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-

chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl)-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,017 cm<sup>3</sup> d'aminopropylpyrrolidinone, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 35 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 1,50 à 1,65 (mt : 2H); 2,04 (mt : 2H); 2,43 (t, J = 8 Hz : 2H); 2,64 (mt : 1H); 2,88 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,30 (mt : 6H); de 3,30 à 3,45 (mt : 3H); 3,64 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,90 (mt : 2H); 7,15 (t, J = 6 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 63

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétyl(4-méthylpipérazine) peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl)-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm<sup>3</sup> de N-méthylpipérazine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le



milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éthanol (98-02 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 24  
5 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 39 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétyl(4-méthylpipérazine)sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,83 (mt : 1H); de 2,10 à 2,45 (mt : 3H); 2,21 (s : 3H); 2,74 (mt : 2H); de 2,95 à 3,15 (mt :  
10 2H); de 3,30 à 3,55 (mt : 4H); 3,73 (mt : 1H); 3,93 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,78 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

#### Exemple 64

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)  
15 -N-(2,2-diméthyl-propyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante :  
A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,014 cm<sup>3</sup> de néopentylamine, 29 mg de  
20 chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide  
25 d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éther de pétrole (80-20 en volumes) en recueillant des fractions de 1,5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 40 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-

chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2,2-diméthyl-propyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,81 (s : 9H); 2,66 (mt : 1H); de 2,90 à 3,20 (mt : 5H); 3,44 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 1H); 3,61 (d,  $J = 10,5$  Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 5,40 (mt : 1H); 6,72 (tt,  $J = 9$  et  $2,5$  Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 65

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,015 cm<sup>3</sup> d'aminoéthylpyrrolidine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éthanol (98-04 en volumes) en recueillant des fractions de 1.5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 13 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 33 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,78 (mt : 4H); de 2,50 à 2,70 (mt : 3H); 2,54 (mt : 4H); 2,91 (dd,  $J = 7,5$  et  $5$  Hz : 1H); 3,10 (mt : 2H); de 3,20 à 3,45 (mt : 3H); 3,64 (d,  $J = 10,5$  Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,67 (tt,  $J = 9$  et  $2,5$  Hz : 1H); 6,86 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

**Exempl 66**

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,011 cm<sup>3</sup> de cyclopropaneméthylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee avec un mélange dichlorométhane-éther de pétrole (80-20 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 1.5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 37 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,13 (mt : 2H); 0,45 (mt : 2H); 0,86 (mt : 1H); 2,65 (mt : 1H); 2,91 (dd, J = 7,5 et 5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 4H); 3,41 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,57 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 5,50 (mt : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

**Exemple 67**

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-propylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement

0,015 cm<sup>3</sup> de propylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 21 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-propylacétamide sous forme de solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,84 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1,45 (mt : 2H); 2,65 (mt : 1H); 2,92 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,20 (mt : 2H); 3,15 (q, J = 7 Hz : 2H); 4,43 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,56 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,39 (mt : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 68

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-méthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,050 cm<sup>3</sup> d'une solution de méthylamine 2M dans le tétrahydrofurane, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions ne contenant

que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 19 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-méthylacétamide sous forme de solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,66 (mt : 1H); 2,76 (d, J = 5 Hz : 3H); 2,93 (mt : 1H); 3,10 (mt : 2H); 3,44 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,59 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 5,41 (mf : 1H); 6,71 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 69

10 Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont  
15 ajoutés successivement 0,011 cm<sup>3</sup> d'isopropylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de  
20 silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 1,5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 21 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropyl-  
25 acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,05 (d, J = 7 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 7 Hz : 3H); 2,65 (mt : 1H); 2,90 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,51 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,00 (mt : 1H); 4,26 (s :

1H); 5,19 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

### Exemple 70

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-  
5 N-piperidin-1-yl-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une  
solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-  
chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup>  
de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont  
ajoutés successivement 0,013 cm<sup>3</sup> d'aminopipéridine, 29 mg de chlorhydrate  
10 de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine  
et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à  
une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu  
réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de  
silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une  
15 pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éthanol (98-02 en  
volumes) en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup>. Les fractions 7 à 12 sont  
réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On  
obtient ainsi 33 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-  
(3,5-difluorophényl)-N-piperidin-1-yl-acétamide sous forme d'un solide blanc  
20 [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,95 à 1,85-2,05 et  
2,29 (mts : 10H); de 2,60 à 2,80 (mt : 2H); de 3,00 à 3,20 (mt : 2H); 3,39 (t  
large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 4,32 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 6,00 (s : 1H);  
6,65 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 71

25 Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-  
-N-cycloheptylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une  
solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-

chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl)-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,015 cm<sup>3</sup> cyclohéptylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 24 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cycloheptyl-acétamide sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 1,20 à 1,95 (mt : 12H); 2,65 (mt : 1H); 2,90 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,52 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 3,86 (mt : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,31 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 72

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 98 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl)-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 4 cm<sup>3</sup> de dichloroéthane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 60 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, et 3 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazol on fait buller de l'ammoniac pendant 2 heures avec agitation à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis est déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>)

garnie avec 3g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9-1 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 36 et 80 ml sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 32  
5 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-acétamide sous forme de poudre amorphe [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,66 (mt : 1H); 2,95 (dd, J = 7 et 5 Hz : 1H); de 2,95 à 3,15 (mt : 2H); 3,45 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,67 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); de 5,20 à 5,40 (mf : 2H); 6,72 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H);  
10 6,84 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 73

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylamino acétate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :  
A une solution de 200 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-  
15 chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 8 cm<sup>3</sup> de dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 100 mg de chlorhydrate d'ester méthylique de la glycine, 115 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, et 6 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une  
20 température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau, séché, filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu ainsi obtenu est repris par 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis déposé sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL-020-005 conditionnée et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate  
25 d'éthyle (95-05 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 18 et 42 ml sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 68 mg (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylamino



acétate de méthyle sous forme de cristaux cotonneux blancs [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,67 (mt : 1H); 2,93 (dd large,  $J = 7,5$  et 5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,41 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 1H); 3,68 (d,  $J = 10,5$  Hz : 1H); 3,74 (s : 3H); 3,93 (dd,  $J = 18$  et 5 Hz : 1H); 4,03 (dd,  $J =$   
5 18 et 5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,71 (tt,  $J = 9$  et 2 Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

#### Exemple 74

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(3-diméthylamino-propyl)-acétamide peut être préparé de la manière  
10 suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,015  $\text{cm}^3$  de N,N-diméthylpropane-1,3-diamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028  
15  $\text{cm}^3$  de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4  $\text{cm}^3$  de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane  
20 entre 0 et 6  $\text{cm}^3$  puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 33 mg  
(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(3-diméthylamino-propyl)-acétamide sous forme de cristaux  
25 blancs [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{COOD}$   $d_4$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,91 (mt : 2H); 2,71 (s : 6H); 2,95 (mt : 2H); de 3,15 à 3,40 (mt : 2H); de 3,40 à 3,60 (mt : 1H); de 3,60 à 3,80 (mt :

2H); 4,00 (mt : 2H); 4,28 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 5,22 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,90 (mt : 2H); 7,33 (mt : 4H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H)].

### Exemple 75

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-  
5 N-(2-hydroxy-éthyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A  
une solution de 50mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-  
chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm<sup>3</sup>  
de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont  
ajoutés successivement 0,024 cm<sup>3</sup> d'éthanolamine, 29 mg de chlorhydrate de  
10 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028cm<sup>3</sup> de triéthylamine et  
1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à  
une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est lavé avec 2 cm<sup>3</sup>  
d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, séché sur sulfate de  
magnésium, puis est déposée sur une cartouche IST FlashPack de référence  
15 SIL-016-002 conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un mélange  
dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-05 en volumes) à l'aide d'une pompe  
Duramat. Les fractions comprises entre 25 et 60 cm<sup>3</sup> sont réunies et  
concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu  
est à nouveau chromatographié sur une cartouche IST FlashPack de  
20 référence SIL-016-002 conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un  
mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-05 en volumes) à l'aide d'une  
pompe Duramat. Les fractions comprises entre 25 et 35 cm<sup>3</sup> sont réunies et  
concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14  
mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-  
25 difluorophényl)-N-(2-hydroxy-éthyl)-acétamide sous forme de solide blanc  
[Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,65 (mt : 1H); 2,91 (mt :  
1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); de 3,30 à 3,50 (mt : 3H); 3,60 (d, J = 10,5 Hz :

1H); 3,66 (t, J = 5,5 Hz : 2H); 4,26 (s : 1H); 5,88 (mt : 1H); 6,71 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 76

La (RS)-1-[[1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluorophényl)-méthyl]-3-propylurée peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 3 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 0,056 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 10 0,064 cm<sup>3</sup> de diphénylphosphonoazide. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 50°C pendant environ 1 heure. On ajoute 0,016 cm<sup>3</sup> de propylamine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est 15 repris par 1cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis déposé sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 12 et 16 cm<sup>3</sup> sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On 20 obtient ainsi 13 mg de (RS)-1-[[1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluorophényl)-méthyl]-3-propylurée sous forme d'un solide beige [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1,53 (mt : 2H); de 2,55 à 2,75 (mt : 1H); de 2,80 à 3,25 (mt : 6H); 4,26 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,92 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,31 (d, J = 5,5 Hz : 1H); 25 6,66 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,79 (mt : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 8H)].

### Exemple 77

Le chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 0,44 g d'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 7 cm<sup>3</sup> de dioxane, est rajouté 3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6 N. La solution obtenue est agitée au reflux pendant environ 2 heures, puis laissé à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le précipité formé est filtré sur verre fritté N° 3, lavé par 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de di-isopropyle, puis séché sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,185 g de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de poudre blanche [Spectre de R.M.N .<sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6, à une température de 363K,  $\delta$  en ppm) : 2,87 (dd, J = 14 et 4 Hz : 1H); 2,95 (mt : 1H); 3,18 (mt : 1H); 3,96 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,18 (t, J = 9 Hz : 1H); 4,72 (t, J = 9 Hz : 1H); 5,26 (mf : 1H); 7,00 (mt : 2H); 7,06 (tt, J = 9,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,30 à 7,60 (mt : 8H)].

#### Exemple 78

L'ester éthylique de l'acide (RS){1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 0,78 g d'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidene}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on rajoute 121 mg de borohydrure de sodium, à une température voisine de 0°C. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis extrait par 3 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée par 3 fois 40 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis par 40 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une

température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne garnie de 75 cm<sup>3</sup> de silice fine (0,040-0,063 mm) sous une pression de 0,7 bar avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (le pourcentage d'acétate d'éthyle variant de 0 à 10 %) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 11 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,46 g d'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de laque jaune [Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,19 (t, J = 7 Hz : 3H); 2,62 (t large, J = 6 Hz : 1H); 2,87 (dd, J = 7,5 et 6 Hz : 1H); de 2,95 à 3,15 (mt : 2H); 3,39 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,78 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,10 (mt : 2H); 4,25 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Les fractions 16 à 26 de la chromatographie précédente sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,24 g de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-éthanol sous forme de meringue jaune [Spectre de R.M.N.<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,98 (mf : 1H); 2,69 (mt : 1H); de 2,70 à 2,85 (mt : 1H); de 2,90 à 3,10 (mt : 2H); 3,18 (mt : 1H); 3,44 (mt : 1H); de 3,65 à 3,85 (mt : 2H); 4,28 (s : 1H); de 6,60 à 6,80 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

L'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 9,1 g d'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on rajoute 6,6 g de 4-diméthylaminopyridine, 2,1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis séché avec du

sulfate de magnésium, filtré, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris à chaud par 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle puis abandonné à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. La suspension blanche obtenue est filtré  
5 sur verre fritté, lavée par 20cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole puis séchée sous vide sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 7,9 g d'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidene}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de poudre crème [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) :  
10 1,25 (t, J = 7 Hz : 3H); 3,85 (mt : 2H); 4,12 (AB, J = 7,5 Hz : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); de 6,65 à 6,80 (mt : 3H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

L'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante :  
A une solution de 7,73 cm<sup>3</sup> de diisopropylamine dans 125 cm<sup>3</sup> de  
15 tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de -70°C, sont ajoutés au goutte à goutte 34,54 cm<sup>3</sup> d'une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane en 15 minutes, l'agitation est maintenue à cette température pendant 45 minutes, est ajouté en 15 minutes une solution de 11,01 g de 3,5-difluorophénylacétate d'éthyle  
20 dans 85 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, l'agitation est poursuivie pendant 1 heure à -78°C, est ajouté 16,84 g 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-one dans 90 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, l'agitation est poursuivie 1 heure à -70°C, est ajouté à 0°C sous vive agitation 300 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium en 30 minutes., le mélange réactionnel est  
25 décanté après 12 heures, la phase organique est lavée 3 fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de diamètre 70 mn garnie de 2000 cm<sup>3</sup> de silice fine (0,040-0,063mm) sous une pression de 0,7 bars avec

un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (99-01 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 9,1 g d'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-  
5 hydroxy-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de solide crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,25 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$  : 3H); 2,87 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$  : 1H); 3,07 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$  : 1H); 3,13 (d large,  $J = 8 \text{ Hz}$  : 1H); 3,28 (d large,  $J = 8 \text{ Hz}$  : 1H); 4,12 (s : 2H); 4,21 (mt : 2H); 4,36 (s : 1H); 6,78 (tt,  $J = 9$  et  $2,5 \text{ Hz}$  : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

10 Le 3,5-difluorophénylacétate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 12  $\text{cm}^3$  d'éthanol dans 300  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 20,4  $\text{cm}^3$  de triéthylamine, puis 27,6 g du chlorure de l'acide 3,5-difluorophénylacétique en solution dans 60  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane. La  
15 solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est lavé successivement par 2 fois 150  $\text{cm}^3$  d'une solution d'acide chlorhydrique décinormale, puis par 2 fois 150  $\text{cm}^3$  d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtré, et concentré à sec sous  
20 pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 29 g de 3,5-difluorophénylacétate d'éthyle sous forme d'huile jaune.

Le chlorure de l'acide 3,5-difluorophénylacétique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 25 g d'acide 3,5-difluorophénylacétique dans 350  $\text{cm}^3$  de 1,2-dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, sont  
25 ajoutés successivement 19,3  $\text{cm}^3$  de chlorure d'oxalye, puis quelques gouttes de diméthylformamide, après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C sont à nouveau successivement ajoutés 30  $\text{cm}^3$  de chlorure d'oxalye, puis quelques gouttes de diméthylformamide. Le milieu réactionnel

est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 27,6 g de chlorure de l'acide 3,5-difluorophénylacétique sous forme d'huile jaune.

### Exemple 79

- 5 La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine est obtenu de la façon suivante : A une solution de 0,5 g de (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthyl]-azétidine dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane refroidie à -78°C et maintenue sous atmosphère inerte, on
- 10 ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> une solution 2M de diisopropylamidure de lithium. On laisse la température remonter à -20°C puis on ajoute 0,06 cm<sup>3</sup> de iodométhane. On laisse la température remonter à 0°C sur une période de 2 heures puis on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le milieu réactionnel est décanté et les phases aqueuses sont extraites par deux
- 15 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium et évaporés à sec à 40°C sous 2,7 kPa, fournissant 550 mg de résidu de couleur crème. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Dynamax, référence 83-121-C taille 21.4 mm x 250 mm, précolonne 21.4 mm x 50 mm référence R00083121G, silice 8µ porosité 60
- 20 Angstroem; Rainin Instrument Co. Inc., Mac Road, Woburn, MA 01801, USA) en éluant avec un mélange heptane : isopropanol (99 : 1 en volumes) à 15 cm<sup>3</sup> par minute (détection 254nm, fractions de 10 cm<sup>3</sup>). Les fractions contenant le composé de R<sub>f</sub>=32/77 (cyclohexane : acétate d'éthyle 70 : 30, 254nm, Plaques de Silice référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et évaporées à 40°C sous 2,7 kPa, fournissant 80
- 25 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine sous forme d'une poudre blanche amorphe [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,05 (s : 3H); 2,54 (s :



3H); 2,63 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,17 (t large, J = 8 Hz : 1H); 3,32 (mt : 1H); 3,44 (t large, J = 8 Hz : 1H); 3,71 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,15 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

### Exemple 80

- 5 La (RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une suspension de 0,191 cm<sup>3</sup> de bis-(4-fluoro-phényl)-chlorométhane, 300 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine et 167 mg de carbonate de potassium dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, à
- 10 une température voisine de 20°C, sont ajoutés quelques grains d'iodure de potassium. Après 48 heures à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté, le solide est rincé avec de l'acétonitrile, et le filtrat est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [3 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur
- 15 1 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 39 mg de (RS)-1-[bis-(4-fluoro-
- 20 phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue jaune [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,54 (t large, J = 7 Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,18 (mt : 2H); de 3,20 à 3,45 (mt : 1H); 3,63 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 6,90 à 7,05 (mt : 6H); de 7,25 à 7,40 (mt :
- 25 4H)].

Le chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparé de la manière suivante : Une suspension de 8,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl

méthylène]-azétidine, et 1,3 g d'hydroxyde de palladium (20% en poids de palladium), dans 600 cm<sup>3</sup> de méthanol, 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N et 4 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, est agitée à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'hydrogène (1,5 bars) jusqu'à absorption totale d'un volume de  
5 2,1 litres d'hydrogène. Le milieu réactionnel est alors filtré sur verre fritté garni de noir. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite, puis le résidu obtenu est repris avec de l'éthanol. Le produit blanc cristallisé est filtré et séché. On obtient ainsi 5,4 g de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme de cristaux blancs.

10 La 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 18,8 g de 3-acétoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine et 3,9 g de monohydrate d'hydroxyde de lithium dans 120 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est porté à une température voisine de 70°C pendant  
15 3 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 2°C, on ajoute successivement 120 cm<sup>3</sup> d'éther de ter-butyl et de méthyl, 80 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis lentement 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après décantation, la phase organique est lavée avec 80 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 80 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 80 cm<sup>3</sup> d'une solution  
20 aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec de l'éthanol. Après une nuit à une température voisine de 20°C, le mélange obtenu est filtré sur verre fritté, les cristaux blancs obtenus sont rincés avec de l'éthanol, de l'oxyde de diisopropyle et séchés sous pression  
25 réduite à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 14,6 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine sous forme de cristaux blancs.

La 3-acétoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A

une suspension de 12,37 g de 3,5-difluorobenzyl-méthyl-sulfone dans 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de -30°C, on ajoute goutte à goutte en 25 minutes environ 47,1 cm<sup>3</sup> de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane. La solution  
5 jaune trouble est agitée à une température voisine de -30°C pendant 2 heures, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 11,87 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 1,5 heures à une température voisine de -30°C, puis on ajoute 6,07 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle, et on laisse revenir la température du  
10 milieu à une température voisine de -10°C en environ 30 minutes. On ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après agitation vigoureuse pendant 30 minutes et décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 150 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 150 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur  
15 sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu cristallin obtenu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol bouillant. La suspension blanche obtenue est laissée reposer une nuit à une température voisine de 20°C, puis le solide obtenu est essoré sur verre fritté, rincé par de l'éther de diisopropyle, et séché sous pression réduite à une température  
20 voisine de 50°C. On obtient ainsi 19,5 g de 3-acétoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine sous forme de cristaux blancs.

La 1-benzhydryl azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll. dans J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

25 La 3,5-difluorobenzyl-méthyl-sulfone peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 66,69 cm<sup>3</sup> de bromure de 3,5-difluorobenzyle, 71,97 g du sel de sodium de l'acide méthanesulfonique et 150 mg d'iodure de sodium dans 625 cm<sup>3</sup> d'éthanol est porté au reflux, sous atmosphère d'argon, pendant environ 16 heures. Après refroidissement

jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est dilué avec 3 litres d'acétate d'éthyle, lavé avec 500 cm<sup>3</sup> d'eau, 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé sous pression réduite (50 mbar) à une température voisine  
5 de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 300 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, et le solide est filtré sur verre fritté, rincé avec 200 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, séché sous pression réduite à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 86,9 g de 3,5-difluorobenzyl-méthyl-sulfone sous forme d'une poudre blanche.

#### 10 Exemple 81

La (RS)-1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 47 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane, 50 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-  
15 azétidine et 58 mg de carbonate de potassium dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, est agité environ 3 heures à une température voisine de 20°C, 2 heures au reflux du solvant, environ 16 heures à une température voisine de 20°C, puis 1,5 heures au reflux du solvant. On ajoute alors quelques grains d'iodure de potassium, et le mélange réactionnel est maintenu environ 2 heures au reflux  
20 du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit  
25 recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 11 mg de (RS)-1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine

sous forme d'une laque incolore [Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,59 (mt : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,21 (mt : 2H); de 3,30 à 3,50 (mt : 1H); 3,67 (mt : 1H); 4,28 (d large,  $J = 11$  Hz : 1H); 4,32 (s large : 1H); 6,84 (tt,  $J = 9$  et 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); 7,19 (dd large,  $J = 8$  et 5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 4H); 7,64 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,45 (mt : 1H); 8,59 (s très large : 1H)].

Le (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane peut être préparé de la manière suivante : Un mélange de 150 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol dans 0,356  $\text{cm}^3$  d'acide bromhydrique (à 33% dans l'acide acétique) et 0,101  $\text{cm}^3$  de bromure d'acétyle est porté au reflux pendant 1 heure, puis laissé à une température voisine de 20°C pendant 2 heures, avant d'être concentré sous pression réduite, et coévaporé avec quelques  $\text{cm}^3$  de toluène. On obtient ainsi 234 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane sous forme d'un solide beige gommeux.

Le (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 5,83  $\text{cm}^3$  de bromure de 4-chlorophénylmagnésium (solution 1 M dans l'éther éthylique) dans 5  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofuranne, sous atmosphère inerte d'argon, est ajouté lentement 0,5  $\text{cm}^3$  de 3-pyridine-carboxaldéhyde. Après environ 3 heures, on ajoute au milieu réactionnel 3  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et 10  $\text{cm}^3$  d'eau. Après agitation 5 minutes à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est acidifié jusqu'à un pH d'environ 2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 15  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane. La phase aqueuse restante est traitée avec 10  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse de soude 1N et re-extraite avec 3 fois 15  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle. Les phases organiques contenant l'acétate d'éthyle sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium,

filtrées, et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 466 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous forme d'un solide jaune vif.

### Exemple 82

La (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante :

Un mélange de 160 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane, 169 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine et 94 mg de carbonate de potassium dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, est agité environ 17 heures à une température voisine de 20°C.

On ajoute alors quelques grains d'iodure de sodium, et après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est maintenu environ 1,5 heures au reflux du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant aux produits recherchés par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient un premier mélange de diastéréoisomères, soit 24 mg de (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une laque jaune, et un second mélange de diastéréoisomères, soit 31 mg de (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue jaune. Le premier mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,62 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,67 (s : 3H); 3,21 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,42 (mt : 1H); 3,70 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 4,28

(d,  $J = 11$  Hz : 1H); 6,85 (tt,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H); 6,97 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 6H); 8,52 (dd,  $J = 4,5$  et 1,5 Hz : 2H).

Le second mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,59 (t,  $J =$   
5 7 Hz : 1H); 2,67 (s : 3H); 3,26 (mt : 2H); de 3,35 à 3,50 (mt : 1H); 3,63 (t large,  $J = 7$  Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 4,28 (d,  $J = 11$  Hz : 1H); 6,85 (tt,  $J = 9$  et 2 Hz : 1H); 6,97 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 6H); 8,50 (dd,  $J = 4,5$  et 1,5 Hz : 2H).

Le (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane peut être préparé de la  
10 manière suivante : Une solution de 100 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol dans 0,24  $\text{cm}^3$  d'acide bromhydrique (à 33% dans l'acide acétique) est portée au reflux pendant 1 heure, puis laissé revenir à une température voisine de 20°C. On ajoute alors 0,675  $\text{cm}^3$  de bromure d'acétyle et le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 1,5 heures, puis laissé  
15 revenir à une température voisine de 20°C, avant d'être concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 163 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane sous forme d'une meringue-gomme beige.

Le (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 2 g de 4-(4-chlorobenzoyl)-pyridine dans  
20 160  $\text{cm}^3$  d'éthanol, sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 348 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 90 mg de tétrahydroborure de sodium. Après environ 1,5 heures à la même température, on dilue le milieu réactionnel avec 200  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane et 200  $\text{cm}^3$  d'eau. Le pH de la phase aqueuse  
25 est ajusté à environ une valeur de 5 par ajout d'environ 13  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 100  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées

sous pression réduite. On obtient ainsi 2 g de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous forme d'une poudre blanche.

### Exemple 83

La (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 300 mg de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-bromométhane, 225 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine, 125 mg d'iodure de potassium et 521 mg de carbonate de potassium dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, est chauffé environ 2 heures au reflux du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté. Le résidu solide est rincé avec du dichlorométhane, et les filtrats sont évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi 402 mg d'une meringue chocolat qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient un premier mélange de diastéréoisomères, soit 14 mg de (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue marron, et un second mélange de diastéréoisomères, soit 10 mg de (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue beige.

Le premier mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,57 (t, J



= 7,5 Hz : 1H); 2,65 (s : 3H); de 3,15 à 3,30 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,63 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 5H); 7,63 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 8,38 (d, J = 2,5 Hz : 1H).

- 5 Le second mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,57 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,64 (s : 3H); 3,18 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,38 (mt : 1H); 3,63 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,24 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); 7,20 (d, J = 8 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35  
10 (mt : 4H); 7,59 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 8,34 (d, J = 2,5 Hz : 1H).

Le (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-bromométhane peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 100 mg de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-méthanol dans 2  $\text{cm}^3$  de tétrachlorure de carbone, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute  
15 0,153  $\text{cm}^3$  de bromure de thionyle. Après 3,5 heures à une température voisine de 0°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, et coévaporé avec quelques  $\text{cm}^3$  de toluène. On obtient ainsi 1,3 g d'un liquide brun qui est repris avec du dichlorométhane, additionné d'eau et de dithionite de sodium. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de  
20 magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,33 g de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-bromométhane sous forme d'une huile brune.

Le (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé en opérant du manière semblable à l'exemple 84 à partir de 22,5  $\text{cm}^3$  de  
25 bromure de 4-chlorophénylmagnésium (solution 1 M dans l'éther éthylique) dans 30  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofuranne, sous atmosphère inerte d'argon, et 2,9 g de 2-chloro-pyridine-5-carboxaldéhyde dans 30  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofuranne. On

obtient ainsi 3,42 g de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous forme d'une poudre vert pâle.

La 2-chloro-pyridine-5-carboxaldéhyde peut être préparée selon la référence suivante : G. Pandey, T.D. Bagul, A.K. Sahoo, J. Org. Chem., 1998, 63, 760-  
5 768.

#### Exemple 84

La (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine peut être préparée de la manière suivante :  
Un mélange de 50 mg 5-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyrimidine, 52,6 mg  
10 de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine, 44 mg d'iodure de potassium et 73 mg de carbonate de potassium dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, est chauffé environ 5 heures au reflux du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est purifié par dépôt direct sur chromatographie préparative sur  
15 couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis  
20 évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient un premier mélange de diastéréoisomères, soit 8 mg de (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine sous forme d'une meringue jaune, et un  
25 second mélange de diastéréoisomères, soit 6 mg de (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine sous forme d'une meringue jaune.

Le premier mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,60 (t large,  $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); 2,66 (s : 3H); 3,24 (t large,  $J = 7 \text{ Hz} : 2\text{H}$ ); 3,41 (mt : 1H); 3,66 (t large,  $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); 4,28 (d,  $J = 11,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); 4,33 (s large: 1H); 6,84 (t large,  $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); 6,95 (mt : 2H); de 7,25 à 7,35 (mt : 4H); 8,71 (s large : 2H); 9,08 (s large : 1H).

Le second mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,61 (t,  $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); 2,66 (s : 3H); 3,24 (t large,  $J = 7 \text{ Hz} : 2\text{H}$ ); 3,43 (mt : 1H); 3,65 (t large,  $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); 4,28 (d,  $J = 11,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); 4,33 (s : 1H); 6,85 (tt,  $J = 9$  et  $2 \text{ Hz} : 1\text{H}$ ); 6,96 (mt : 2H); de 7,25 à 7,35 (mt : 4H); 8,69 (s : 2H); 9,06 (s : 1H).

La 5-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyrimidine peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 205 mg de (4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol dans  $1 \text{ cm}^3$  de tétrachlorure de carbone et  $1 \text{ cm}^3$  de dichlorométhane, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute  $0,36 \text{ cm}^3$  de bromure de thionyle. Après 2,5 heures à une température voisine de  $0^\circ\text{C}$ , le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ , concentré sous pression réduite, et coévaporé avec quelques  $\text{cm}^3$  de toluène. Le liquide brun obtenu est repris avec  $10 \text{ cm}^3$  de dichlorométhane, lavé avec  $5 \text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée en dithionite de sodium, puis avec de l'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 227 mg d'un liquide visqueux beige qui est repris avec un minimum de dichlorométhane et purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254;  $20 \times 20 \text{ cm}$ ; épaisseur  $0,5 \text{ mm}$ ], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes).

Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 51 mg de 5-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyrimidine sous  
5 forme d'une meringue jaune.

Le (4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol peut être préparé en opérant du manière semblable à l'exemple 83 : à une solution de 636 mg de 5-bromopyrimidine, dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de -78°C, sont ajoutés goutte à goutte  
10 2,5 cm<sup>3</sup> de n.butyl lithium (solution 1,6 M dans l'hexane). Après 10 minutes à une température voisine de -78°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 562 mg de 4-chlorobenzaldéhyde dans 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de -78°C, on laisse remonter lentement la température du milieu réactionnel jusqu'à une  
15 température voisine de 20°C, et on ajoute successivement 15 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, 60 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 10 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 15 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté, et concentrées sous pression réduite  
20 (20 mbar) à une température voisine de 44°C. L'essentiel de l'huile orange obtenue (1,09 g) est purifiée par chromatographie sur colonne de diamètre 30 mn garnie de 60 g de silice moyenne (0,063-0,200mm) à pression atmosphérique en éluant avec un gradient méthanol/dichlorométhane (0/100 à 7/93 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont  
25 réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 293 mg de (4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol sous forme d'une huile jaune.

### Exemple 85

L'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-

ylidene}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 0,23 g de l'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl)-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque dans 5 cm<sup>3</sup> dichlorométhane on ajoute 0,140 g de 4-diméthylamino-pyridine puis 0,042 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthane sulfonyle. Le mélange réactionnel est agité 20 heures à 20°C, puis dilué par 10 cm<sup>3</sup> d'eau. Après décantation, la phase organique est successivement lavée avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de NaCl, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec à 40°C sous 2,7 kPa. L'huile obtenue est triturée pendant 45 minutes dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique. Le solide formé est filtré fournissant 120 mg de l'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-ylidene)-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque sous forme d'un solide beige fondant à 184°C [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,53 (mf : 2H) ; 2,95 (s : 3H) ; 3,90 (mf : 2H) ; 4,04 (t, J = 5,5 Hz : 1H) ; 4,24 (mt : 3H) ; 4,49 (mf : 2H) ; 4,60 (mt : 1H) ; 5,90 (mf : 1H) ; de 7,05 à 7,50 (mt : 13H)].

L'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl)-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque est préparé de la façon suivante : A un mélange de 0,72 g de l'ester phénolique de l'acide 4-méthylsulfonylméthyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque et de 0,708 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec refroidi sous atmosphère inerte à -78°C on ajoute 0,52 g de tertibutylate de potassium. Le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 4 heures puis on ajoute 0,354 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one. Après deux heures à -78°C, on laisse revenir la température à 20°C. Le mélange réactionnel est dilué dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis le tétrahydrofurane est évaporé sous 2,7 kPa à 40°C. La phase aqueuse est extraite par deux fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les

extraits organiques sont combinés et séchés sur sulfate de magnésium, concentrés sous 2,7kPa à 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice (200g de silice, Amicon, 20-45 µm de porosité 60Angstroem, colonne de 5 cm de diamètre) en éluant avec un mélange cyclohexane : acétate d'éthyle (6 : 4 en volume). Les fractions de Rf=11/64 (cyclohexane :acétate d'éthyle 6 : 4, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 240 mg de l'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque.

L'ester phénolique de l'acide 4-méthylsulfonylméthyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 1 g de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,778 cm<sup>3</sup> de thiochloroformiate de phényle. La solution prend instantanément une couleur ambrée très foncée. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à 21°C puis dilué dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le milieu organique est lavé par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé à sec à 40°C sous 2,7 kPa : Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur cartouche de silice (référence SIL-020-005, FlashPack, Jones Chromatography Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Royaume Uni) en éluant avec un mélange de cyclohexane : d'acétate d'éthyle 6 : 4 (10 cm<sup>3</sup>/min, fractions de 5 cm<sup>3</sup>). Les fractions de Rf=12/74 (cyclohexane : acetate d'éthyle 1 :1, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 700 mg de l'ester phénolique de l'acide 4-méthylsulfonylméthyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque.

La 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine peut être

préparé de la façon suivante : A une solution de 17,6 g de bromure de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-pyridinium dans 700 cm<sup>3</sup> d'eau refroidie à 5°C, on ajoute goutte à goutte en une heure une solution de 5,14 g de borohydrure de sodium et de 25 g de carbonate de sodium dans 700 cm<sup>3</sup> d'eau en ne  
5 dépassant pas une température de 5°C dans le milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est agité pendant quatre heures à 0°C puis on laisse revenir à température ambiante pendant la nuit. Le solide jaune formé est isolé par filtration et séché sous 2,7 kPa, fournissant 9,6 g de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine ayant un R<sub>f</sub> de 44/81  
10 (dichlorométhane : méthanol, 95 : 5 en volumes, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne).

Le bromure de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-pyridinium peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 10g de 4-méthylsulfonylméthyl-pyridine dans 200 cm<sup>3</sup> l'acétonitrile on ajoute 14 cm<sup>3</sup> de bromure de benzyle  
15 puis on chauffe à reflux pendant 3 heures puis on laisse revenir à température ambiante pendant la nuit. Le solide formé est filtré, séché sous vide à 2,7 kPa, fournissant 17,6 g de bromure de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-pyridinium.

La 4-méthylsulfonylméthyl-pyridine peut être préparé de la façon suivante : A  
20 une solution de 57,4 g de chlorhydrate de 4-chlorométhyl pyridine dans 700 cm<sup>3</sup> d'éthanol on ajoute lentement 14g d'hydroxyde de sodium en pastilles puis 35,7g de méthanesulfinate de sodium. Après addition la température est de 28°C. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant deux heures puis on laisse revenir à température ambiante pendant  
25 la nuit. Le milieu réactionnel est porté à 50°C puis filtré à chaud sur papier. Le filtrat est évaporé à sec à 40°C sous 2,7 kPa. Le résidu est recristallisé dans 300 cm<sup>3</sup> d'isopropanol fournissant 29,6 g de 4-méthylsulfonylméthyl-pyridine.

### Exemple 86

La (RS)-1-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-3-propyl-urée peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 90 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, on ajoute 0,052 cm<sup>3</sup> d'isocyanate de n.propyle. Après environ 72 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, concentré à sec sous pression réduite, repris avec de l'éther diisopropylique. Le mélange obtenu est filtré et concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 80 mg d'un solide jaune pâle, que l'on dissout dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, et auquel on ajoute 80 mg de résine scavenger. Après environ 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 36 mg d'un solide pâteux qui est purifié par chromatographie sous pression sur cartouche de silice, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions 16 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 6 mg de (RS)-1-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-3-propyl-urée sous la forme d'une huile [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,88 (t, J = 7,5 Hz : 3H); de 1,35 à 1,60 (mt : 2H); de 2,25 à 2,55 et de 2,65 à 3,05 (2 série de mts : 6H en totalité); 3,04 (mt : 2H); 3,22 (mt : 1H); 3,38 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); de 4,10 à 4,20 (mt : 1H); 4,17 (s : 1H); 6,62 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H)].

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine peut être préparée en opérant de la façon suivante : Dans un autoclave, refroidi par un bain d'acétone et de carboglace, sont introduits 1,2 g de l'ester éthylique de l'acide méthanesulfonique (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl) en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis une solution de 30 cm<sup>3</sup> d'ammoniac dans 30 cm<sup>3</sup> de



- méthanol. L'autoclave, fermé, est agité et porté à une température voisine de 60°C pendant 24 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, on laisse l'ammoniac s'évaporer à l'air, à une température voisine de 20°C, puis la solution restante est concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi une gomme qui est triturée avec de l'éther éthylique, à une température voisine de 20°C pendant environ 16 heures. L'insoluble obtenu est filtré, séché au dessiccateur pendant 3 heures. On obtient ainsi 830 mg de la (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine sous forme d'un solide blanchâtre.
- 10 L'ester éthylique de l'acide méthanesulfonique (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl) peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 1,9 g de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-éthanol dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, est ajouté
- 15 0,34 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthane sulfonyle. Après refroidissement du mélange réactionnel jusqu'à une température voisine de 10°C, on ajoute 0,89 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Après agitation de la solution pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute goutte à goutte 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique décantée, et séparée,
- 20 est lavée avec deux fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et évaporée à sec sous pression réduite. La meringue jaune ainsi obtenue (2 g) est purifiée sur colonne de silice (granulométrie 0,020 – 0,045 mm), sous 0,4 bar de pression en éluant avec un mélange de
- 25 cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions 49 à 111 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 1,2 g de l'ester éthylique de l'acide méthanesulfonique (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl) sous la forme d'une meringue blanche.

**Exemple 87**

Le (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-cyclopropanecarboxamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 90 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,018 cm<sup>3</sup> de diisopropylcarbodiimide, 10 mg d'acide cyclopropanecarboxylique, 16 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, puis 0,4 g de morpholine supportée sur polystyrène. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est filtré, et concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 80 mg d'un produit pâteux qui est purifié par passage sur une cartouche SPE (phase SCX, 1 g de phase). On obtient ainsi 76 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sous pression sur une cartouche de silice, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) Les fractions 9 à 19 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 12 mg de (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-cyclopropanecarboxamide sous la forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,70 (mt : 1H); de 0,80 à 1,00 (mt : 2H); de 1,15 à 1,35 (mt : 1H); de 2,35 à 2,55 et de 2,70 à 3,10 (2 séries de mts : 7H en totalité); 3,26 (mt : 1H); 3,47 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 5,63 (mt : 1H); 6,62 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H)].

**Exemple 88**

Le (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-3-méthyl-butyramide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 45 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de

tétrahydrofuranne, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 114 mg de HATU, 30,6 mg d'acide isovalérique, puis 0,2 g de morpholine supportée sur polystyrène. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est filtré, et concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 46 mg d'une huile orangée qui est purifiée par chromatographie sous pression sur une cartouche de 5 g de silice, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 6 mg de (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-3-méthyl-butyramide sous la forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,88 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,91 (d, J = 6,5 Hz : 3H); de 1,85 à 2,10 (mt : 3H); de 2,30 à 2,55 et de 2,70 à 3,10 (2 séries de mts : 6H en totalité); 3,37 (mt : 2H); 4,19 (s : 1H); 5,45 (mt : 1H); 6,65 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H)].

#### Exemple 89

Le (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-isobutyramide peut être préparé en opérant d'une manière semblable à l'exemple 3 précédent : A partir de 45 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine, 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, 114 mg de HATU, 26 mg d'acide isobutyrique, et 0,2 g de morpholine supportée sur polystyrène, on obtient 10 mg de (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-isobutyramide sous la forme d'une huile opaque [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 0,87 (d, J = 7 Hz : 3H); 0,93 (d, J = 7 Hz : 3H); de 2,15 à 2,85 (mt : 7H); de 3,00 à 3,25 (mt : 2H); 4,40 (s : 1H); de 7,00 à 7,20 (mt : 3H); 7,38 (mt : 4H); 7,52 (mt : 4H); 7,77 (mt : 1H)].

#### Exemple 90

- La {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 128 mg de l'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique dans 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, refroidie dans un bain d'acétone et de carboglace, est ajouté 3 cm<sup>3</sup> d'une solution de bromure de 3,4-difluoro-phénylmagnésium 0,5N dans le tétrahydrofuranne. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 0°C, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau, puis le milieu réactionnel est agité 1 heure à une température voisine de 20°C. La phase aqueuse décantée est extraite avec 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 2 fois 15 cm<sup>3</sup> d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 123 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sous pression sur une cartouche de 20 g de silice, en éluant avec du dichlorométhane (stabilisé sur amylène). On obtient ainsi 47 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 3,34 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,05 (mt : 1H); 4,35 (s : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 9H); 7,58 (dmt, J = 9 Hz : 1H); 7,70 (ddd, J = 9/7,5 et 2,5 Hz : 1H)].
- L'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 2,03 g de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, refroidie à une température voisine de 0°C par un bain d'eau glacée, sont ajoutés 2,65 cm<sup>3</sup> de 1-méthylpipéridine. La solution jaune obtenue (solution A) est conservée à une température voisine de 0°C. A une suspension de 7 g de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique dans 300 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, refroidie à une température voisine de -8°C par un bain de glace et d'isopropanol, sont ajoutés successivement 2,65 cm<sup>3</sup> de

1-méthylpipéridine, puis 1,6 cm<sup>3</sup> de chloroformiate de méthyle. Après environ 5 minutes d'agitation à une température voisine de -8°C, on ajoute goutte à goutte la solution A précédemment préparée. Après 10 minutes d'agitation à une température voisine de -8°C, le bain refroidissant est enlevé, et le  
5 mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 20 heures, puis lavé avec 3 fois 150 cm<sup>3</sup> d'eau, et concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 8,19 g d'un résidu qui est purifié sous pression sur 500 g de silice Amicon (diamètre des particules : 20 - 45 µm) en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/dichlorométhane (8 - 92 en  
10 volumes). On obtient ainsi 6,6 g de l'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique sous forme d'une huile jaune pâle.

L'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique peut être préparé d'une manière semblable à celle décrite par ANDERSON A.G. et  
15 LOK R. *J.Org.Chem.*, 37, 3953-3955 (1972) à partir du 1-benzhydrylazétidin-3-ol, en utilisant comme matière première le 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol.

### Exemple 91

La {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-  
20 méthanone peut être préparée en opérant comme pour la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone, à partir de 1,1 g de l'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique, 1,5 cm<sup>3</sup> de 1-bromo-3,5-difluorobenzène, et 316 mg de magnésium en tournures. On obtient ainsi 880 mg de {1-[bis-(4-  
25 chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone sous forme d'une huile visqueuse jaune pâle [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 3,34 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,44 (s : 1H); 7,01 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 10H)].

**Exempl 92**

La {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-cyclohexyl-méthanone peut être préparée en opérant comme pour la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone, à partir de 284 mg de l'amide

5 N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique et 1,68 cm<sup>3</sup> de chlorure de cyclohexylmagnésium 2N dans le THF. On obtient ainsi 116 mg {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-cyclohexyl-méthanone sous forme d'une huile visqueuse jaune [Spectre de

10 R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 1,10 à 1,35 et de 1,55 à 1,85 (2 série de mt : 10H en totalité); 2,30 (mt : 1H); 3,14 (t, J = 8 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 8 Hz : 2H); 3,56 (mt : 1H); 4,31 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

**Exemple 93**

La {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-phényl-méthanone peut être préparée en opérant comme pour la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone, à partir de 258 mg de l'amide

15 N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique et 1,02 cm<sup>3</sup> de bromure de phénylmagnésium 3N dans le THF. On obtient ainsi 208 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-phényl-méthanone sous forme d'une huile visqueuse jaune [Spectre de

20 R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 3,35 (t, J = 8 Hz : 2H); 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,13 (mt : 1H); 4,35 (s : 1H); 7,25 (dmt, J = 8 Hz : 4H); 7,34 (dmt, J = 8 Hz : 4H); 7,45 (t large, J = 8 Hz : 2H); 7,56 (tt, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 7,84 (dmt, J = 8 Hz : 2H)].

**Exemple 94**

25 Le (RS)-1-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-1-(3,5-difluoro-phényl)-ethanol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 100 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-

difluoro-phényl)-méthanone dans 4 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, refroidie à une température inférieure à -40°C, est ajouté 0,167 cm<sup>3</sup> d'une solution de bromure de méthylmagnésium 3N. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 0°C, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau, puis la phase aqueuse  
5 décantée est extraite avec 5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 91 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sous pression sur une cartouche de 10 g de silice, en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (1/9 en volumes). On obtient  
10 ainsi 74 mg de (RS)-1-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-1-(3,5-difluoro-phényl)-ethanol sous forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,46 (s : 3H); 2,71 (mt : 1H); 2,82 (mt : 1H); 2,98 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,24 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,34 (mt : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,33 (mf : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,25 à 7,35  
15 (mt : 8H)].

### Exemple 95

La O-allyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone peut être préparée en opérant de la façon suivante : Une solution de 100 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-  
20 azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone et 101 mg de chlorhydrate de O-allyl-hydroxylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de pyridine est agité, à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. On ajoute alors 5 cm<sup>3</sup> d'eau, et l'on extrait le mélange réactionnel avec 2 fois 5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium,  
25 puis concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 111 mg d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sous pression sur une cartouche de 20 g de silice (diamètre des particules de 0,04 à 0,063 mm) en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (2/98 en volumes). On

obtient ainsi 68 mg O-allyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone sous forme d'une huile visqueuse incolore [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm). On observe un mélange des 2 isomères Z et E dans les proportions approxi-

5 approximatives 65/35 ou inversement; 2,84 et 3,11 (2 t larges, respectivement  $J = 8 \text{ Hz}$  et  $J = 7,5 \text{ Hz}$  : 2H en totalité); 3,44 et 3,66 (2 t larges, respectivement  $J = 7,5 \text{ Hz}$  et  $J = 8 \text{ Hz}$  : 2H en totalité); 3,58 et 3,81 (2 mts : 1H totalité); 4,16 et 4,30 (2 s : 1H en totalité); 4,59 (mt : 2H); 5,22 (dmt,  $J = 11 \text{ Hz}$  : 1H); 5,27 (dmt,  $J = 18 \text{ Hz}$  : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,80 (tt,  $J = 9$  et

10 2,5 Hz : 1H); 6,91 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H).

#### Exemple 96

La O-éthyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone peut être préparée en opérant comme décrit pour la préparation de la O-allyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-

15 azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone : A partir de 100 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone et 90 mg de chlorhydrate de O-éthyl-hydroxylamine, on obtient ainsi 83 mg O-éthyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone sous forme d'une huile visqueuse incolore [Spectre de

20 R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm). On observe un mélange des 2 isomères Z et E dans les proportions approxiatives 65/35 ou inversement; 1,25 et 1,27 (2 t,  $J = 7 \text{ Hz}$  : 3H en totalité); 2,82 et 3,12 (2 t larges, respectivement  $J = 8 \text{ Hz}$  et  $J = 7,5 \text{ Hz}$  : 2H en totalité); 3,45 et 3,66 (2 t larges, respectivement  $J = 7,5 \text{ Hz}$  et  $J = 8 \text{ Hz}$  : 2H en totalité); 3,58 et 3,78 (2

25 mts : 1H totalité); de 4,05 à 4,20 (mt : 2H); 4,16 et 4,30 (2 s : 1H en totalité); 6,80 (tt,  $J = 9$  et 2,5 Hz : 1H); 6,91 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

#### Exemple 97



La (RS)-1-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-méthylurée peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 300 mg du chlorhydrate de l'acide {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-acétique dans 15 cm<sup>3</sup> de toluène  
5 anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 0,336 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 0,384 cm<sup>3</sup> de diphenylphosphonoazide. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 60°C pendant environ 90 minutes. On ajoute 2,6 cm<sup>3</sup> d'une solution de méthylamine 2M dans le tétrahydrofuranne, l'agitation est  
10 maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 1 cm<sup>3</sup> de méthanol puis déposé sur une cartouche BOND-ELUT SCX VARIAN 5g de référence 1225-6027 conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol  
15 puis éluée au méthanol amoniacal 2N. Les fractions ammoniacales sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 250 mg d'une huile claire qui est reprise par 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis déposée sur une cartouche de 16 mn de diamètre, remplie de 5 g de silice de granulométrie 0,015-0,035  
20 mm, conditionnée et éluée au dichlorométhane entre 0 et 40 cm<sup>3</sup> puis éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes) à l'aide d'un système de pompage. Les fractions comprises entre 50 et 80 cm<sup>3</sup> sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 140 mg de (RS)-1-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-méthylurée sous forme d'une meringue  
25 [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,66 (mt : 1H); 2,82 (d, J = 5 Hz : 3H); 2,95 (mt : 1H); 3,03 (mt : 1H); 3,18 (mt : 2H); 4,24 (mt : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,92 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,36 (d large, J = 7 Hz : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,30 (mt : 8H)].

La préparation du chlorhydrate d l'acide {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-acétique a été décrite dans le brevet « dérivés carbonés », exemple 77.

### Exemple 98

- 5 La (RS)-1-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-isopropylurée peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 17 µl d'isopropylamine dans 1 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 3 cm<sup>3</sup>, soit 0,1 mM d'une solution de (RS)-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-3-
- 10 [(3,5-difluoro-phényl)-isocyanato-méthyl]-azétidine fraîchement préparée. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide est repris par 1cm<sup>3</sup> de méthanol puis déposé sur une cartouche BOND-ELUT
- 15 SCX VARIAN 500mg de référence 1210-2040 conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol puis éluée au méthanol amoniacal 2N. Les fractions ammoniacales sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide ainsi obtenu est repris par 1cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis déposé sur une
- 20 cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-002 remplie de 2 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes) à l'aide d'un système de pompage. Les fractions comprises entre 20 et 38 cm<sup>3</sup> sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On
- 25 obtient ainsi 14 mg de (RS)-1-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-isopropylurée sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,14 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,15 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 2,66 (mt : 1H); 2,92 (dd large, J = 8 et 5,5

Hz : 1H); 3,01 (dd large, J = 8 et 5,5 Hz : 1H); 3,16 (t, J = 8 Hz : 1H); 3,20 (t, J = 8 Hz : 1H); 3,85 (mt : 1H); 4,06 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,91 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,17 (d, J = 6,5 Hz : 1H); 6,66 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,78 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

- 5 La-(RS)-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluoro-phényl)-isocyanato-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 150 mg du chlorhydrate de l'acide {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-acétique dans 9 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de 20°C, sont  
10 ajoutés successivement : 0,126 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 0,195 cm<sup>3</sup> de diphenylphosphonoazide. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 50°C pendant environ 1 heure. On laisse refroidir et l'on obtient ainsi le (RS)-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluoro-phényl)-isocyanato-méthyl]-azétidine en solution dans le toluène que l'on utilisera  
15 ultérieurement sous cette forme.

#### Exemple 99

- La (RS)-1-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-isobutylurée peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 20 µl d'isobutylamine dans 1 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, sous  
20 atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 3 cm<sup>3</sup>, soit 0,1 mM d'une solution de (RS)-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluoro-phényl)-isocyanato-méthyl]-azétidine fraîchement préparée. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression  
25 réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide est repris par 1cm<sup>3</sup> de méthanol puis déposé sur une cartouche BOND-ELUT SCX VARIAN 500mg de référence 1210-2040 conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol puis élué au méthanol amoniacal 2N. Les

fractions ammoniacales sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est repris par 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis déposé sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-002 remplie de 2 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes) à l'aide d'un système de pompage. Les fractions comprises entre 0 et 15 cm<sup>3</sup> sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14 mg de (RS)-1-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-isobutylurée sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,89 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,90 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,74 (mt : 1H); 2,66 (mt : 1H); de 2,90 à 3,25 (mt : 6H); 4,29 (s et mt : 2H en totalité); 4,90 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,34 (d large, J = 6,5 Hz : 1H); 6,66 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

#### Exemple 100

Le N-méthyl-N-phényl-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 100 mg d'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement : 0,039 cm<sup>3</sup> de N-méthylaniline, 87 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,063 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, puis 4 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazol. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-005 remplie de 5 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un gradient de mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (le pourcentage d'acétate d'éthyl variant de 0 à 5 en volumes) à l'aide d'un système de pompage en recueillant des fractions de

1,5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 95 mg de 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-N-méthyl-N-phényl-3-carboxamide sous forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 3,08 (mt : 2H); 3,21 (mt : 3H); 3,27 (s : 3H); 4,35 (s : 1H); 7,06 (d, J = 7,5 Hz : 2H); 5 de 7,15 à 7,45 (mt : 11H)].

### Exemple 101

Le 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-N-benzyl-N-méthyl-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 10 150 mg d'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique activé sur résine TFP (165 μM) dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est ajouté 0,0213 cm<sup>3</sup> de N-benzylméthylamine. La suspension est agitée à une température voisine de 20 °C pendant 22 heures, puis filtrée sur fritté. Le résidu solide est relavé avec 2 fois 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les filtrats sont 15 réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 38 mg de 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-N-benzyl-N-méthyl-3-carboxamide sous forme de gomme incolore [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,78 (s : 3H); de 3,25 à 3,55 (mt : 5H); 4,38 (mt : 2H); 4,57 (s : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 13H)].

20 L'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique activé sur résine TFP peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 2,7 g de résine TFP (fonction phénol libre, 1,1 mmole/g, soit 2,975 mM) dans 40 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide anhydre sont ajoutés : 2 g d'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique, 73 mg de 25 4-diméthylaminopyridine, 0,927 cm<sup>3</sup> de 1,3-diisopropylcarbodiimide. Après 19 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, la résine est lavée avec 40 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis séchée sous vide à poids

constant. On obtient ainsi 3,6 g de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique activé sur résine TFP.

L'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique peut être préparé d'une manière semblable à celle décrite par ANDERSON A.G. et  
5 LOK R. *J.Org.Chem.*, **37**, 3953-3955 (1972) à partir du 1-benzhydrylazétidin-3-ol, en utilisant comme matière première le 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol.

La résine TFP (fonction phénol libre) peut être préparée selon le mode opératoire décrit dans le brevet WO9967228.

#### 10 Exemple 102

La (RS)-[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-méthylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 108 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlo-1,2 éthane anhydre est  
15 ajouté, 0,099 cm<sup>3</sup> de méthylamine, puis successivement 84 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, 0,014 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après 12 heures d'agitation à une température voisine de 20°C sont rajoutés à nouveau successivement 0,992 cm<sup>3</sup> de méthylamine, 85 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, puis 0,143 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. La solution  
20 obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 24 heures puis lavée par 4 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu ainsi obtenu est purifié sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-002  
25 remplie de 2 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un gradient de mélange dichlorométhane-méthanol (le pourcentage de méthanol variant de 0 à 6 en volumes) à l'aide d'un système

de pompage en recueillant des fractions de 1cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 66 mg de [{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-méthylamine sous forme de miel incolore [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,25 (s : 3H); 2,60 (mt : 1H); 2,68 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,94 (t, J = 7 Hz : 1H); 3,02 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,34 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,58 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

### Exemple 103

La (RS)-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-isobutylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 109 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlo-1,2 éthane anhydre est ajouté, 0,028 cm<sup>3</sup> d'isobuthylamine, puis successivement : 85 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, 0,015 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche remplie de 5 g de silice, conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un gradient de mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (le pourcentage d'acétate d'éthyle variant de 0 à 10 en volumes) à l'aide d'un système de pompage. Les fractions contenant le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 8 mg de (RS)-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-isobutylamine [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,85 (d, J = 7 Hz : 3H); 0,87 (d, J = 7 Hz : 3H); 1,63 (mt : 1H); 2,15 (dd, J = 11 et 7,5 Hz : 1H); 2,25 (dd, J = 11 et 7 Hz : 1H); 2,57 (mt : 1H); 2,70 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,92 (t, J = 7 Hz : 1H); 3,01 (t large, J = 7, 5 Hz : 1H); 3,33 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,66 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,66 (tt, J = 9 et 2,5 Hz

: 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

#### Exemple 104

La (RS)-[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-butylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution  
5 de 108 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlo-1,2 éthane anhydre est ajouté, 0,0265 cm<sup>3</sup> de n.butylamine, puis successivement 95 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, 0,0143 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après environ 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C sont rajoutés à  
10 nouveau successivement 0,0265 cm<sup>3</sup> de n.butylamine, 85 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, puis 0,143 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 24 heures puis lavée par 4 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée puis séchée sur du sulfate de magnésium,  
15 filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu ainsi obtenu est purifié sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-002 remplie de 2 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un gradient de mélange dichlorométhane-méthanol (le pourcentage de méthanol variant de 0 à 6 en volumes) à l'aide d'un système  
20 de pompage en recueillant des fractions de 1 cm<sup>3</sup>. Les fractions 25 à 30 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 37 mg de RS)-[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-butylamine sous forme d'un miel incolore [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,85 (t, J = 7,5 Hz : 3H);  
25 de 1,20 à 1,50 (mt : 4H); 2,37 (t large, J = 7 Hz : 2H); 2,56 (mt : 1H); 2,67 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,89 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,99 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,32 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,67 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); 6,65 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].



**Ex mpl 105**

Le (RS)-N-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-méthyl-butyramide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 0,017 cm<sup>3</sup> d'acide isovalérique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés  
5 successivement : 0,025 cm<sup>3</sup> de N,N'-diisopropylcarbodiimide, 10 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, 30 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-C-(3,5-difluoro-phényl)-méthylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ  
10 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche BOND-ELUT SCX VARIAN 500mg de référence 1210-2040 conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol puis éluee au méthanol amoniacal 2N. Les fractions ammoniacales sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 35 mg  
15 de (RS)-N-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-méthyl-butyramide sous forme de miel jaune [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,98 (d, J = 5 Hz : 6H); de 2,05 à 2,25 (mt : 3H); 2,71 (mt : 1H); 2,90 (mt : 1H); 3,00 (mt : 1H); 3,20 (mt : 2H); 4,30 (s : 1H); 5,14 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 6,48 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,75 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La (RS)-C-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-C-(3,5-difluoro-phényl)-méthylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 216 mg de (RS)-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol, puis  
25 successivement 385 mg d'acétate d'ammonium et 29 mg de cyanoborohydrure de sodium. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures, puis tiédie à 45°C pendant 6h. A cette solution est rajouté 29 mg de cyanoborohydrure de

sodium. L'agitation est poursuivie à une température voisine de 20°C pendant 72 heures. Le milieu réactionnel est versé dans un mélange de 30 cm<sup>3</sup> d'eau glacée avec 5cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4N, puis extrait par deux fois 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la phase organique est extraite  
5 par deux fois 30 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N, la phase aqueuse ainsi obtenue est alcalinisée par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium normale puis extraite par trois fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 35 mg de (RS)-  
10 C-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-C-(3,5-difluoro-phényl)-méthylamine sous forme de miel jaune.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un isomère ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit  
15 pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou  
20 des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le  
25 talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau,

l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffin . Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- 5 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle  
10 ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par  
15 chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels  
20 que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont  
25 particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsi , de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et

spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre  
5 compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en  
10 plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, des troubles du transit intestinal, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme  
15 analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires  
20 allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

#### 25 EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
5	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

**EXEMPLE B**

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de  
 10 produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
15	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
20	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

**EXEMPLE C**

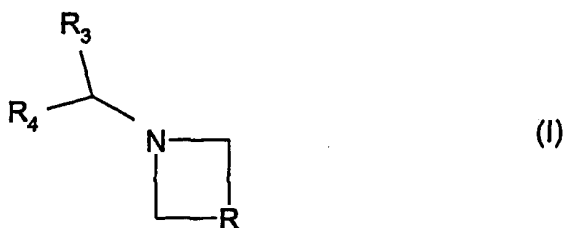
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la  
 composition suivante :

- Composé de formule (I).....	10 mg
-------------------------------	-------

- Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzylique..... 0,06 ml
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 ml
- 5 - Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 ml
- Eau.....q.s.p. 4 ml

## REVENDICATIONS

1 - Un composé de formule



dans laquelle

5 R représente un radical  $CR_1R_2$ ,  $C=C(R_5)SO_2R_6$  ou  $C=C(R_7)SO_2alk$ ,

soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  
 $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,  $-CO-NR_{13}R_{14}$ ,  $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$ ,  
 $-CH_2-CO-R_6$ ,  $-CO-R_6$ ,  $-CO-cycloalkyle$ ,  $-SO-R_6$ ,  $-SO_2-R_6$ ,  $-C(OH)(R_{12})(R_6)$ ,  
 $-C(OH)(R_6)(alkyle)$ ,  $-C(=NOalk)R_6$ ,  $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$ ,  
 10  $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH_2-C(=NOalk)R_6$ ,  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH(R_6)NHSO_2alk$ ,  
 $-CH(R_6)NHCONHalk$  ou  $-CH(R_6)NHCOalk$ ,

soit  $R_1$  représente un radical alkyle,  $NH-R_{15}$ , cyano,  $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ ,  
 $-CH_2-NR_{16}R_{19}$ , ou  $-NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,

$R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou  
 15 cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle,  
 ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs  
 halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  
 $-CO-alk$ , cyano,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,  $-CONR_{22}R_{23}$ ,  $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$ ,  
 alkylsulfanyle, alkylsulfinyne, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle,  
 20 alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_{24}R_{25}$ ; soit un  
 hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolye,

benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou  
 5 substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

10 R<sub>6</sub> représente un radical Ar ou Het,

R<sub>7</sub> représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle,

R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>9</sub> représente un radical -CO-NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -COOH, -COOalk, -CH<sub>2</sub>OH,  
 15 -NH-CO-NH-alk, -CH<sub>2</sub>-NHR<sub>28</sub> ou -NHCOOalk,

R<sub>10</sub> représente un radical Ar ou Het,

R<sub>11</sub> représente un radical -SO<sub>2</sub>-alk, -SO<sub>2</sub>-Ar, -SO<sub>2</sub>-Het,

R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,

R<sub>13</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

20 R<sub>14</sub> représente un radical Ar, Het, -alk-Ar ou -alk-Het,

R<sub>15</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle ou -alk-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>,

R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote



auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

5  $R_{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R_{19}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$ ,

ou bien  $R_{18}$  et  $R_{19}$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et  
10 contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$-NR_{20}R_{21}$  représente un hétérocycle monocyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 8 chaînons et contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
15 oxygène, azote et soufre,

$R_{22}$  et  $R_{23}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{22}$  et  $R_{23}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
20 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{24}$  et  $R_{25}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-COOalk$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-alk-O-alk$ , hydroxyalkyle ou bien  $R_{24}$  et  $R_{25}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont  
25 rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi

oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar, -alk-Het, Het, -alk-N(alk)<sub>2</sub>, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,

R<sub>28</sub> représente un radical -CH<sub>2</sub>-alk, benzyle, -SO<sub>2</sub>alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyle, cycloalkylcarbonyle, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH,

n est égal à 1, 2 ou 3,

R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar ou bien R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

Ar représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyne, alkylsulfonyne, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, 5 alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs 10 halogène, alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyne, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, oxo ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux 15 hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone, leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

2 - Un composé selon la revendication 1 pour lequel Het est choisi parmi benzofuryne, benzothiazolyne, benzothiényne, benzoxazolyne, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryne, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyne, indolinyne, indolyne, 20 isochromannyle, isoquinolyle, pipéridyle, pyrrolyne, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyne, thiényne.

3 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un 25 hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

- 4 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque  $R_{18}$  et  $R_{19}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.
- 5
- 5 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'hétérocycle formé par  $NR_{20}R_{21}$  est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle, pipérazinyle ou imidazolyle.
- 6 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque  $R_{22}$  et  $R_{23}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.
- 10
- 7 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque  $R_{24}$  et  $R_{25}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.
- 15
- 8 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque  $R_{26}$  et  $R_{27}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.
- 20
- 9 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque  $R_{29}$  et  $R_{30}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons
- 25

celui-ci est un cycl azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

10 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel

R représente un radical  $CR_1R_2$ ,

5 soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  ou  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,

soit  $R_1$  représente un radical alkyle et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$

$R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un phényle non substitué  
10 ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_{22}R_{23}$ , hydroxyalkyle, ou  $-alk-NR_{24}R_{25}$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués  
15 par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_{22}R_{23}$ ,  $-alk-NR_{24}R_{25}$  ou hydroxyalkyle,

$R_8$  représente un atome d'hydrogène,

$R_9$  représente un radical  $-CO-NR_{26}R_{27}$ ,  $-COOalk$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NH-CO-NH-alk$ ,  $-CH_2-NHR_{28}$  ou  $-NHCOOalk$ ,

$R_{10}$  représente un radical Ar ou Het,

20  $R_{11}$  représente un radical  $-SO_2-alk$ ,  $-SO_2-Ar$ ,  $-SO_2-Het$ ,

$R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,

$R_{22}$  et  $R_{23}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{22}$  et  $R_{23}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à

10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{24}$  et  $R_{25}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un  
 5 radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, hydroxyalkyle ou bien  $R_{24}$  et  $R_{25}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,  
 10 -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, -CO-NH<sub>2</sub>,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, alkylsulfonyl, hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, hydroxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

15 Het représente un cycle benzofuryl, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, furyl, isoquinolyle, pyrrolyl, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle ou thiényl

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

11 - Un composé choisi parmi les composés suivants :

20 (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)  
 25 méthyl]-azétidine,

- (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,
- (R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,
- 5 (S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,
- (RS)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthyl]azétidine,
- (R)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthyl]azétidine,
- 10 (S)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthyl]azétidine,
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,
- 15 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(R)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(S)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,
- (RS)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine,
- 20 (R)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine,
- (S)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine,

(RS)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

(R)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

5 (S)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

10 (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine

1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine,

15 (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

20 (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,



- (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,
- (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,
- 5 (R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,
- (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,
- (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,
- 10 (R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,
- (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,
- 15 (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,
- (R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,
- (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,
- 20 (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,
- (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine ,

- (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,
- (RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 5 (R)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 10 (SS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 15 (SR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 20 (RR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(SR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

5 (RR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(SS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

10 (SS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

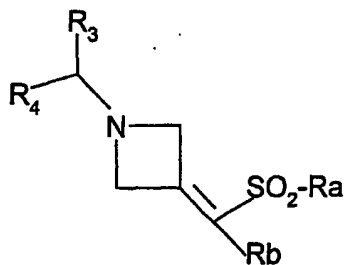
(RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

15 (SR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique.

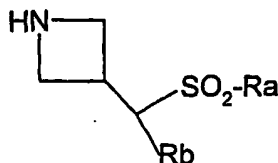
12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la  
20 revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_{11}$  représente un radical  $-SO_2-Ar$ ,  $-SO_2-Het$  ou  $-SO_2-alk$  et  $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $Ar$  ou  $Het$ , caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de formule :





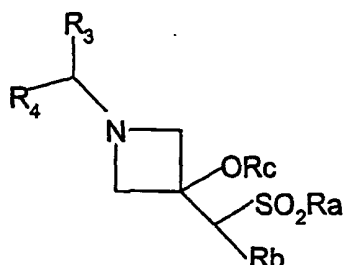
dans laquelle Ra représente un radical alkyle, Het ou Ar et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, alkyle, Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_{11}$  représente un radical  $-SO_2-Ar$ ,  $-SO_2-Het$  ou  $-SO_2alk$  et  $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé  $R_3CH(Br)R_4$  avec un dérivé de formule :



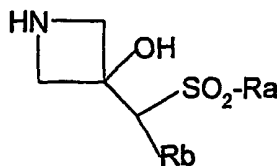
dans laquelle Ra représente un radical alkyle, Het ou Ar et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, alkyle, Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $C=C(R_5)SO_2R_6$  ou  $C=C(R_7)SO_2alk$  caractérisé en ce que l'on déshydrat un dérivé de formule :



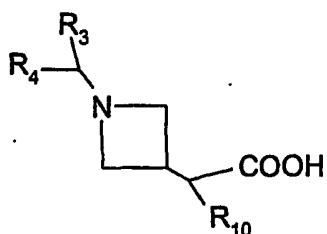
dans laquelle soit Ra représente un radical Ar ou Het et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

15 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical C=C(R<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> ou C=C(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>alk caractérisé en ce que l'on fait réagir R<sub>3</sub>CH(Br)R<sub>4</sub> avec un dérivé de formule :



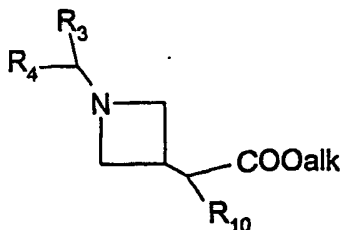
dans laquelle soit Ra représente un radical Ar ou Het et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 16 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_9$  représente un radical  
 5 -  $-CO-NR_{26}R_{27}$  et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine  $HNR_{26}R_{27}$  dans laquelle  $R_{26}$  et  $R_{27}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un acide de formule :



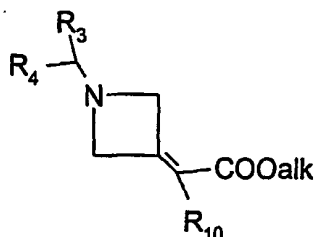
- dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la  
 10 - revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 17 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_9$  représente un radical  
 15 -  $-COOH$  et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on hydrolyse l'ester correspondant de formule :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 5 18 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_9$  représente un radical -COOalk ou -CH<sub>2</sub>OH et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce
- 10 que l'on réduit un composé de formule :

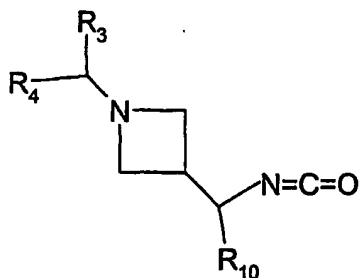


- dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un
- 15 acide minéral ou organique.

- 19 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_9$  représente un radical
- 20 -NHCOOalk et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcool alkOH pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) sur un dérivé de formule :

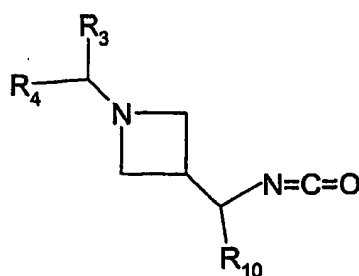


227



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 5 20 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_9$  représente un radical -NH-CO-NH-alk et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que
- 10 l'on fait réagir une amina  $alkNH_2$  pour laquelle alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) avec un dérivé de formule :

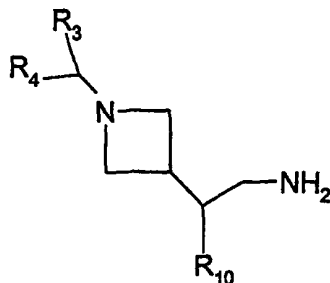


dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide

- 15 minéral ou organique.

21 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$

est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,  $R_8$  est un atome d'hydrogène,  $R_9$  est un radical  $-CH_2-NHR_{28}$ ,  $R_{28}$  représente un radical  $-CH_2$ -alk ou benzyle et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



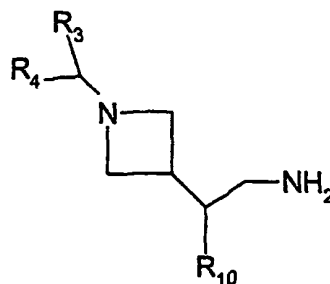
5

dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, avec un aldéhyde  $R_dCHO$  pour lequel  $R_d$  représente un radical  $-CH_2$ -alk ou benzyle et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

10

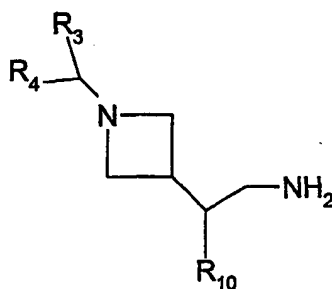
22 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,  $R_8$  est un atome d'hydrogène,  $R_9$  est un radical  $-CH_2-NHR_{28}$ ,  $R_{28}$  représente un radical  $-SO_2$ -alk et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule :

15



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $\text{ClSO}_2\text{Re}$  pour lequel Re représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

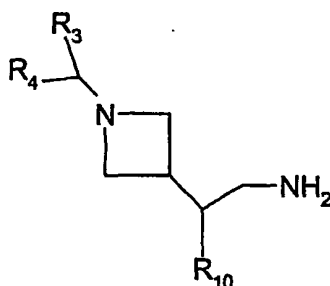
- 5 23 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ ,  $R_8$  est un atome d'hydrogène,  $R_9$  est un radical  $-\text{CH}_2-\text{NHR}_{28}$ ,  $R_{28}$  représente un radical  $-\text{CO}-\text{NHalk}$  et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce
- 10 que l'on fait réagir un dérivé de formule :



- dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $\text{RfNCO}$  pour lequel Rf représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme
- 15 éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

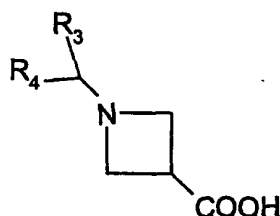
- 24 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ ,  $R_8$  est un atome d'hydrogène,  $R_9$  est un radical  $-\text{CH}_2-\text{NHR}_{28}$ ,  $R_{28}$  représente un
- 20 radical  $-\text{COalk}$ , cycloalkylalkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl,  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  et  $R_{10}$  représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

230



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un acide  $\text{HOOCRg}$  pour lequel  $R_g$  représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), cycloalkyl(3-10C)alkyle(1-6C en chaîne droite ou ramifiée), cycloalkyle(3-10C),  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  et  $n$  est égal à 1, 2, 3, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

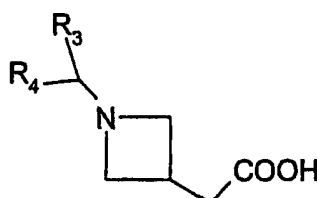
25 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R$  représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$  caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine  $\text{HNR}_{13}\text{R}_{14}$  dans laquelle  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

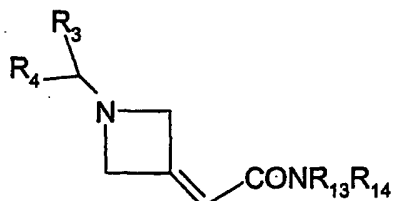
26 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R$  représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$

est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-\text{CH}_2-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$  caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine  $\text{HNR}_{13}\text{R}_{14}$  dans laquelle  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule :



- 5 dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

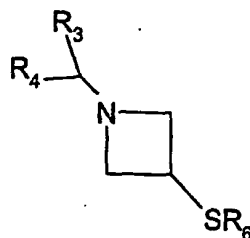
- 27 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-\text{CH}_2-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$  caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de formule :



- dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

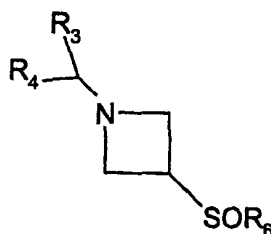
- 28 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{SOR}_6$  caractérisé en ce que l'on oxyd un dérivé de formule :

232



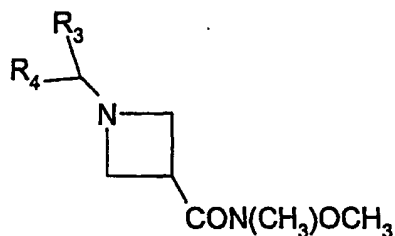
dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 5 29 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-SO_2R_6$  caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



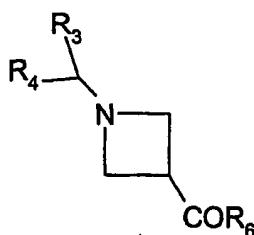
- 10 dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 30 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-COR_6$  ou  
 15  $-CO$ -cycloalkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $RhMgBr$  pour lequel  $Rh$  a les mêmes significations que  $R_6$  dans la revendication 1 ou bien représente un radical cycloalkyle(3-10C),  
 5 isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

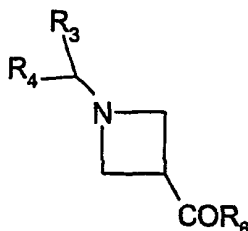
31 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R$  représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(OH)(R_6)(R_{12})$  ou  
 10  $-C(OH)(R_6)(alkyle)$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $RiMgBr$  pour lequel  $Ri$  a les mêmes significations que  $R_{12}$  dans la revendication 1 ou bien représente un radical  
 15 alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

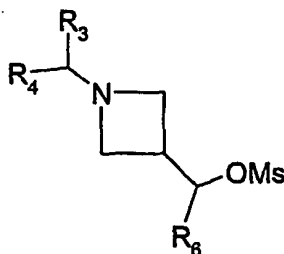
32 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R$  représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(=NOalk)R_6$  ou

-C(=NO-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)R<sub>6</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> ont les mêmes significations que dans la  
 5 revendication 1 avec un dérivé RjONH<sub>2</sub> pour lequel Rj représente un radical  
 alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) ou -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, , isole le produit  
 et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

33 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la  
 revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>1</sub>  
 10 est un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un radical -CH(R<sub>6</sub>)NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>, R<sub>31</sub> et  
 R<sub>32</sub> représentent des atomes d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait  
 réagir de l'ammoniaque sur un dérivé de formule :



dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> ont les mêmes significations que dans la  
 15 revendication 1 et Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, isole le produit  
 et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

34 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la  
 revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>1</sub>



est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure  $\text{HalR}_{31}$  sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

35 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des radicaux alkyle, Ar ou -alk-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure  $\text{HalR}_{32}$  sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

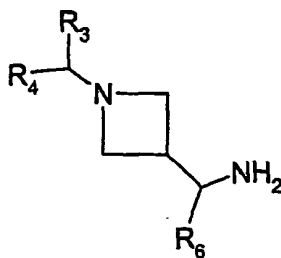
36 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un aldéhyde  $\text{RaCHO}$  pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

37 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$

est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar et  $R_{32}$  est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un aldéhyde  $\text{RaCHO}$  pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

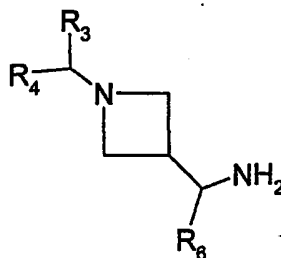
38 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dihalogénure  $\text{Hal-alk(2-5C)-Hal}$  sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

39 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(R_6)\text{NHSO}_2\text{alk}$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



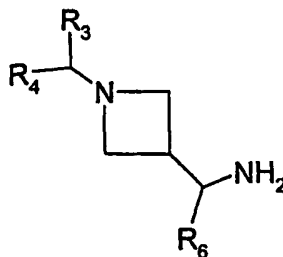
dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $\text{ClSO}_2\text{alk}$  pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 5 40 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NHCONHalk}$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



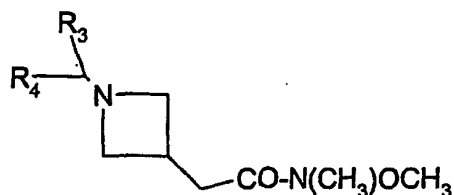
- 10 dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $\text{alkNCO}$  pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 41 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la  
 15 revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical ou  $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NHCOR}_{31}$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



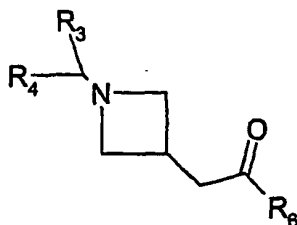
dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $R_{31}COOH$  pour lequel  $R_{31}$  a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 5 42 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH_2-COR_6$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



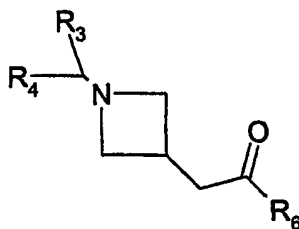
- 10 dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule  $R_6MgBr$  pour lequel  $R_6$  a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 43 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la  
15 revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH_2-CH(R_6)-NR_{31}R_{32}$  caractérisé en ce que l'on fait réagir une dérivé de formule :



dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule  $\text{HNR}_{31}\text{R}_{32}$  pour lequel  $R_{31}$  et  $R_{32}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

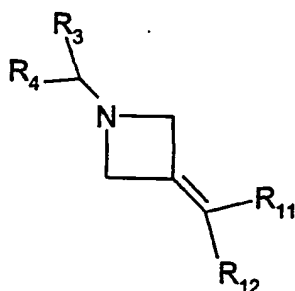
- 5 44 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{NOalk})\text{R}_6$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



- 10 dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule  $\text{alkONH}_2$  pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

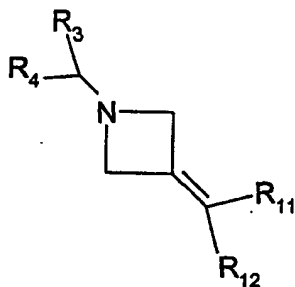
- 15 45 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical cyano et  $R_2$  représente un radical  $-\text{C}(\text{R}_9)(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$  dans lequel  $R_9$  est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

240



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec du cyanure de sodium, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

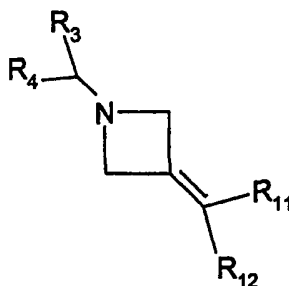
- 5 46 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-S-alk-NR_{16}R_{17}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  dans lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



10

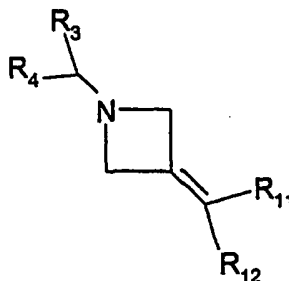
- dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $HS-alk-NR_{16}R_{17}$  pour lequel alk représente un radical alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) et  $R_{16}$  et  $R_{17}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.
- 15

- 47 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-NHR_{15}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  dans lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un
- 5 dérivé de formule :



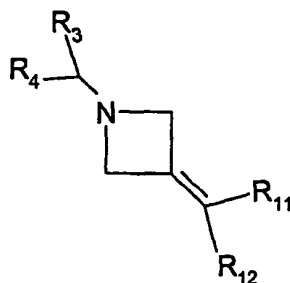
- dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $H_2NR_{15}$  pour lequel R<sub>15</sub> a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme
- 10 éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 48 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical alkyle et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  dans lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un
- 15 dérivé de formule :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé alkMHal pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) et M représente un métal, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

49 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  dans lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé  $HNR_{20}R_{21}$  pour lequel  $NR_{20}R_{21}$  les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

50 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent des atomes d'hydrogène caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un radical cyano, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.



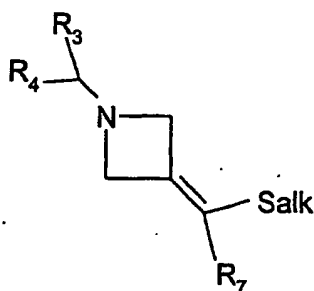
51 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure  $HalR_{19}$ , Hal représente un halogène avec un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

52 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un radical alkyle et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure d'alkyle avec un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

53 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$  ou  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ , soit  $R_1$  représente un radical alkyle,  $NH-R_{15}$ , cyano,  $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ ,  $-alk-NR_{18}R_{19}$ , ou  $-NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  et  $R_8$  représente un radical alkyle caractérisé en ce que l'on alkyle un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_8$  est

un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 54 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $C=C(R_7)SO_2alk$  caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



- dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>7</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 55 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ , R<sub>31</sub> est un atome d'hydrogène et R<sub>32</sub> est un radical alkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un radical  $-CO-R_6$  avec une amine  $HNR_{31}R_{32}$  pour laquelle R<sub>31</sub> est un atome d'hydrogène et R<sub>32</sub> est un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 56 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 11.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **national** Application No

**FR 01/00600**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D205/04 C07D205/06 C07D403/10 C07D403/04 C07D409/14  
C07D403/14 C07D409/06 C07D401/12 C07D409/12 C07D401/06  
C07D403/06 A61K31/397 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 December 1980 (1980-12-30) the whole document	1-56
A	EP 0 406 112 A (ESTEVE LABOR DR) 2 January 1991 (1991-01-02) claims	1-56
A	WO 97 01556 A (NOVONORDISK AS ;OLESEN PREBEN H (DK); HANSEN JAN BONDO (DK)) 16 January 1997 (1997-01-16) claims	1-56



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*g\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 May 2001

Date of mailing of the international search report

14/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 01/00600

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4242261 A	30-12-1980	AU 538138 B	02-08-1984
		AU 6061780 A	22-01-1981
		BE 884357 A	17-11-1980
		CA 1128939 A	03-08-1982
		CH 646954 A	28-12-1984
		DE 3027168 A	12-02-1981
		DK 311680 A,B,	20-01-1981
		EG 14720 A	31-03-1986
		ES 493498 D	01-07-1981
		ES 8106491 A	01-11-1981
		FR 2461703 A	06-02-1981
		GB 2058049 A,B	08-04-1981
		HK 385 A	11-01-1985
		IE 49945 B	08-01-1986
		IL 60375 A	31-07-1983
		IT 1141609 B	01-10-1986
		JP 1003186 B	19-01-1989
		JP 1524424 C	12-10-1989
		JP 56025153 A	10-03-1981
		KR 8402233 B	06-12-1984
		NL 8004165 A	21-01-1981
		PH 15057 A	03-06-1982
		PT 71581 A	01-08-1980
		SE 448993 B	30-03-1987
		SE 8005235 A	20-01-1981
		SG 26284 G	08-03-1985
		ZA 8003778 A	30-09-1981
EP 0406112 A	02-01-1991	FR 2649100 A	04-01-1991
		AT 116293 T	15-01-1995
		AU 622332 B	02-04-1992
		AU 5793790 A	03-01-1991
		CA 2020097 A,C	30-12-1990
		DD 298911 A	19-03-1992
		DE 69015471 D	09-02-1995
		DE 69015471 T	18-05-1995
		DK 406112 T	03-04-1995
		ES 2029160 A	16-07-1992
		GR 3015040 T	31-05-1995
		HU 54641 A,B	28-03-1991
		HU 9400012 A	28-09-1994
		JP 3038565 A	19-02-1991
		KR 9405012 B	09-06-1994
		NO 175778 B	29-08-1994
		PT 94535 A,B	08-02-1991
		RU 2002739 C	15-11-1993
WQ 9701556 A	16-01-1997	US 5073646 A	17-12-1991
		ZA 9005044 A	29-05-1991
		AU 6299396 A	30-01-1997
		EP 0842172 A	20-05-1998
		JP 11508540 T	27-07-1999
		US 6022868 A	08-02-2000

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De e internationale No  
PCT/FR 01/00600

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D205/04 C07D205/06 C07D403/10 C07D403/04 C07D409/14  
C07D403/14 C07D409/06 C07D401/12 C07D409/12 C07D401/06  
C07D403/06 A61K31/397 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 décembre 1980 (1980-12-30) le document en entier	1-56
A	EP 0 406 112 A (ESTEVE LABOR DR) 2 janvier 1991 (1991-01-02) revendications	1-56
A	WO 97 01556 A (NOVONORDISK AS ;OLESEN PREBEN H (DK); HANSEN JAN BONDO (DK)) 16 janvier 1997 (1997-01-16) revendications	1-56



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 mai 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs

nbres de familles de brevets

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 01/00600

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4242261 A	30-12-1980	AU 538138 B	02-08-1984
		AU 6061780 A	22-01-1981
		BE 884357 A	17-11-1980
		CA 1128939 A	03-08-1982
		CH 646954 A	28-12-1984
		DE 3027168 A	12-02-1981
		DK 311680 A,B,	20-01-1981
		EG 14720 A	31-03-1986
		ES 493498 D	01-07-1981
		ES 8106491 A	01-11-1981
		FR 2461703 A	06-02-1981
		GB 2058049 A,B	08-04-1981
		HK 385 A	11-01-1985
		IE 49945 B	08-01-1986
		IL 60375 A	31-07-1983
		IT 1141609 B	01-10-1986
		JP 1003186 B	19-01-1989
		JP 1524424 C	12-10-1989
		JP 56025153 A	10-03-1981
		KR 8402233 B	06-12-1984
		NL 8004165 A	21-01-1981
		PH 15057 A	03-06-1982
		PT 71581 A	01-08-1980
		SE 448993 B	30-03-1987
		SE 8005235 A	20-01-1981
		SG 26284 G	08-03-1985
		ZA 8003778 A	30-09-1981
EP 0406112 A	02-01-1991	FR 2649100 A	04-01-1991
		AT 116293 T	15-01-1995
		AU 622332 B	02-04-1992
		AU 5793790 A	03-01-1991
		CA 2020097 A,C	30-12-1990
		DD 298911 A	19-03-1992
		DE 69015471 D	09-02-1995
		DE 69015471 T	18-05-1995
		DK 406112 T	03-04-1995
		ES 2029160 A	16-07-1992
		GR 3015040 T	31-05-1995
		HU 54641 A,B	28-03-1991
		HU 9400012 A	28-09-1994
		JP 3038565 A	19-02-1991
		KR 9405012 B	09-06-1994
		NO 175778 B	29-08-1994
		PT 94535 A,B	08-02-1991
		RU 2002739 C	15-11-1993
		US 5073646 A	17-12-1991
		ZA 9005044 A	29-05-1991
WO 9701556 A	16-01-1997	AU 6299396 A	30-01-1997
		EP 0842172 A	20-05-1998
		JP 11508540 T	27-07-1999
		US 6022868 A	08-02-2000